



Mise au point d'une prothèse valvulaire implantée par voie endovasculaire : effet du sertissage et déploiement sur les feuillets valvulaires et application aux voies pulmonaires dilatées

Brahim Amahzoune

► To cite this version:

Brahim Amahzoune. Mise au point d'une prothèse valvulaire implantée par voie endovasculaire : effet du sertissage et déploiement sur les feuillets valvulaires et application aux voies pulmonaires dilatées. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA114864 . tel-00767945

HAL Id: tel-00767945

<https://theses.hal.science/tel-00767945>

Submitted on 20 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : IMMUNOLOGIE ET BIOTHERAPIES

DISCIPLINE :

SCIENCES CHIRURGICALES

ANNÉE 2012 - 2013

SÉRIE DOCTORAT N° 1207

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 17/12/2012

par

Brahim AMAHZOUNE

MISE AU POINT D'UNE PROTHESE VALVULAIRE IMPLANTÉE PAR VOIE ENDOVASCULAIRE

**(Effet du sertissage et déploiement sur les feuillets valvulaires et
application aux voies pulmonaires dilatées)**

Directeur de thèse :

Rachid ZEGDI

MCU-PH (Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris)

Composition du jury :

Président du jury :

Jean NINET

PU-PH (Hôpital Cardiologique Louis Pradel - Lyon)

Rapporteurs :

Jean NINET

PU-PH (Hôpital Cardiologique Louis Pradel - Lyon)

Younes BOUDJEMLINE

MCU-PH (Hôpital Necker-Enfant malades - Paris)

Examineurs :

Antoine LAFONT

PU-PH (Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris)

Christian LATREMOUILLE

PU-PH (Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris)

Pascal LEPRINCE

PU-PH (Hôpital La Pitié-Salpêtrière – Paris)

A mon cher ami Rachid, avec tous mes vœux de succès et de réussite.

Tu le mérites amplement par ton sérieux et ta persévérance. Ce chemin est toujours long, mais la réussite sera au bout. Je n'en ai aucun doute.

Je te remercie pour ton aide inestimable. J'espère que notre collaboration continuera encore très longtemps, malgré l'espace qui nous sépare.

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS.

Stent-Valve	SV
Remplacement Valvulaire Aortique	RVA
Remplacement Valvulaire Pulmonaire	RVP
Implantation Valvulaire Aortique Transcutanée	TAVI
Implantation Valvulaire Pulmonaire	IVP
Circulation Extracorporelle	CEC
Ventricule Gauche	VG
Ventricule Droit	VD
Insuffisance Pulmonaire	IP
Tétralogie de Fallot	T4F
Valve Academic Research Consortium	VARC
Accident Vasculaire Cérébral	AVC
Artère Pulmonaire	AP
Balloon-in-Balloon	BIB
Polytétrafluorethylène	PTFE
Echocardiographie transthoracique	ETT
Echocardiographie transoesophagienne	ETO
Volume télédiastolique du VD ou VG	VTDVD/VG
Diamètre télédiastolique du VD ou VG	DTDVD/VG
Voie d'éjection du VD	RVOT
Infarctus du myocarde	IDM

RÉSUMÉ.

L'implantation valvulaire (mise en place d'une stent-valve percutanée), pulmonaire ou aortique, est une procédure récente en plein (et rapide) développement. Cette procédure prometteuse, possède plusieurs écueils parmi lesquels, l'altération du matériel implanté lors de son déploiement. L'implantation valvulaire dans les voies pulmonaires dilatées, est une autre limite de la procédure. Dans notre travail, nous avons étudié le traumatisme valvulaire lié au déploiement des prothèses. Ensuite, nous avons évalué un nouveau dispositif de réduction du calibre de la voie pulmonaire, afin d'en élargir les indications ultérieurement.

Nous avons donc dans un premier temps comparé 2 types de stent-valves, l'un expansible par ballon et l'autre auto-expansible. La comparaison a porté sur l'occurrence de lésions valvulaires lors du sertissage et du déploiement de ces 2 types de prothèses. Nous avons pu montrer la présence de lésions des feuillets péricardiques de ces prothèses, induites par la compression des dispositifs. Par ailleurs, la présence de lésions histologiques plus marquées avec les valves expansibles par ballon, suggère aussi un rôle de l'expansion de ces prothèses dans la genèse des lésions valvulaires post-déploiement. Nous n'avons pas constaté d'altérations des propriétés mécaniques du tissu valvulaire induites par la compression et le déploiement des feuillets.

Dans une autre partie de notre travail, nous avons mis au point un modèle d'élargissement de la voie pulmonaire, associé à la création d'une insuffisance pulmonaire sévère. Nous avons pu montrer que la réduction du calibre de la voie d'éjection pulmonaire était possible avec notre réducteur, par voie endovasculaire ou transventriculaire droite. Il n'a pas été observé de migration ou de fracture du stent de ces prothèses 2 mois après la procédure. Si le modèle d'élargissement de la voie pulmonaire est intéressant pour évaluer les réducteurs et la faisabilité de leur implantation, un suivi à plus long terme est nécessaire avant d'envisager une implantation chez l'homme. Enfin, l'altération des feuillets induite par le maniement des prothèses, est un phénomène à prendre en considération. Il nécessite, compte tenu de son impact potentiel sur la durabilité des prothèses, une investigation plus approfondie.

DISCIPLINE

Sciences Chirurgicales.

MOTS-CLÉS :

Valve Percutanée, Stent Endovasculaire, Réducteur, Insuffisance Pulmonaire, Sténose Aortique, Péricarde, Traumatisme.

LABORATOIRE D'ACCEUIL :

INSERM U970, Professeur Antoine LAFONT, 21 Rue Leblanc, 75015, PARIS.

DESIGN OF A VALVULAR PROSTHESIS FOR ENDOVASCULAR IMPLANTATION

(Crimping and deployment effect on valvular leaflets and implantation in dilated RVOT)

ABSTRACT.

Percutaneous valve implantation (PVI) is a new with fast growing expansion procedure. Nevertheless, this promising technic has some reefs. Impairment of the implanted device at deployment is one of them. Valvular implantation in dilated right ventricular outflow tract (RVOT) is another limit of the procedure. In our work, we studied the valvular traumatism after prosthesis deployment. Subsequently, we evaluated a new device for RVOT size reduction, in order to widen PVI indications.

Firstly, We compared 2 types of valved-stent (VS) (balloon expandable and self-expandable). We compared the occurrence of valvular leaflets injury after crimping and deployment of both types of prosthesis. We showed the occurrence of pericardial leaflet injuries, induced by devices crimping. Otherwise, the presence of sharp histologic lesions with balloon expandable VS, suggests a prosthesis expansion role, in genesis of valvular injuries, as well. We couldn't show any impairment of valvular tissue mechanical properties after leaflets crimping and deployment.

In another part of our work, experimental asymmetric enlargement of the RVOT with creation of severe pulmonary regurgitation, were performed in an ovine model. Size reduction of the enlarged RVOT and PVI were successfully achieved through an endovascular and right transventricular access. Valve function was satisfactory in all correctly implanted VS (one case of inversion). No migration or fractures of the size reducer or VS were seen before animal sacrifice, after 2 months follow-up. Since feasibility of RVOT enlargement and RVOT reduction has been demonstrated, a long-term study is necessary before considering a human implantation. At last but not least, deterioration on valvular leaflets after prosthesis handling is an effect to consider. Taking into account its potential impact on prosthesis durability, it requires further deep investigations.

MATTER

Surgical Sciences.

KEY-WORLDS:

Percutaneous valve, Endovascular stent, Reducer, Pulmonary insufficiency, Aortic stenosis, Pericardium, injury.

HOST LABORATORY:

INSERM U970, Professor Antoine LAFONT, 21 Rue Leblanc, 75015, PARIS.

SOMMAIRE.

SOMMAIRE	6
INTRODUCTION	15
I – INTRODUCTION	16
II – L’IMPLANTATION VALVULAIRE AORTIQUE PERCUTANEE	18
A – Introduction	18
B – Historique	18
1 – L’implantation valvulaire aortique percutanée chez l’animal	20
2 – L’implantation valvulaire aortique percutanée chez l’homme	21
C – Dispositifs actuels	23
1 – La stent-valve	24
a – Les prothèses Cribier-PVT et Edwards-SAPIEN	24
b – La CoreValve	27
2 – Le système de largage	30
a – L’introducteur	30
b – L’outil de compression (ou sertisseur)	30
c – Le cathéter de largage	31
D – Procédure d’implantation en position aortique	33
1 – Mesures de bases générales	33
2 – Voies d’abord	36
a – Approche antérograde transeptale	36
b – Approche rétrograde	38

c – Approche transapicale	40
3 – Franchissement et Valvuloplastie	43
4 – Positionnement et déploiement de la SV	44
5 – Aspects techniques de l'implantation de La CoreValve	45
 E – Résultats	 46
1 – Résultats précoces	46
a – Taux de succès et complications procédurales	47
b – Morbi-mortalité hospitalière	50
c – Fonction valvulaire	54
2 – Résultats tardifs	56
a – Survie et complications tardives	56
b – Fonction valvulaire	61
F – Indications de l'implantation valvulaire aortique	63
 G – Limites actuelles de l'implantation des SV aortiques	 65
 III – L'IMPLANTATION VALVULAIRE PULM. PERCUTANÉE	 71
A – Introduction.....	71
B – Historique	73
1 – L'implantation valvulaire pulmonaire percutanée chez l'animal	73
2 – L'implantation valvulaire percutanée chez l'homme	74
C – Dispositifs actuels	76
1 – La stent-valve	76
a – La SV pulmonaire Melody®	76
b – La prothèse Edwards-SAPIEN®	80
c – La prothèse Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve	81

2 – Le système de largage de la SV Melody®	84
a – L'introducteur	84
b – L'outil de compression (ou sertisseur)	84
c - Le cathéter de largage	84
D – Procédures d'implantation en position pulmonaire	87
1 – Mesures générales	87
2 – Voies d'abord	88
a – Approche antérograde transfémorale	89
b – Approche antérograde transventriculaire	90
3 – Choix de la Prothèse	92
4 – Franchissement dilatation et pré-stenting	93
5 – Positionnement et déploiement	94
E – Indications et timing de l'implantation valvulaire pulmonaire	98
1 – Indication du remplacement valvulaire pulmonaire chirurgicale	98
2 – Indication et timing de l'implantation valvulaire pulmonaire	105
G – Résultats	107
1 – Résultats précoces	107
2 – Complications procédurales	110
a – Compression d'une artère coronaire	110
b – Rupture ou dissection de la voie VD-AP	111
c – Perforation de l'artère pulmonaire	112
d – Malposition ou embolisation de la SV pulmonaire	113
e – L'effet Parachute	114
f – Fracture de SV pulmonaire	114
g – Les complications vasculaires locales	116
3 – Résultats tardifs	116

H – Problèmes actuels au développement et à l'implantation des SV pulmonaires -----	119
IV – PLACE FUTURE DES IMPLANTATIONS VALVULAIRES TRANSCUTANÉES -----	122
A – Implantation valvulaire aortique percutanée -----	122
B – Implantation valvulaire pulmonaire percutanée -----	124
1 – Implantation valvulaire pulmonaire percutanée “valve-in-valve” -----	124
2 - Implantation valvulaire pulmonaire percutanée pour la valve pulmonaire native ---- -----	125
3 – Progrès technologiques et miniaturisation des cathéters de largages -----	126
V – OBJECTIFS -----	127
ÉTUDE I -----	129
I– OBJECTIFS -----	130
II – MATÉRIELS ET MÉTHODES -----	130
A – Fabrication des stents valves -----	130
1 – Péricarde -----	130
2 – Feuilletts valvulaires -----	132
3 – Stents -----	133
4 – Stents-valves -----	133
B – Protocole -----	134
1 – Groupes expérimentaux -----	134
2 – Déroulement de l'expérimentation -----	135

C – Étude histologique	138
D – Étude mécanique	141
1 – Biomécanique du péricarde	141
2 – Test de traction uni-axiale	144
E – Statistiques	145
 III – RÉSULTATS	147
A – Étude histologique	147
B – Étude mécanique	153
 IV – DISCUSSION	156
 ÉTUDE II	163
 I– OBJECTIFS	164
 II – MATÉRIELS ET MÉTHODES	164
A – Dispositif	164
1 – Réducteur infundibulo-pulmonaire	164
2 – Stent-Valve	167
3 – Système de largage	169
a – Introducteur	169
b – Cathéter de largage	169
B – Animaux	172
C – Procédure chirurgicale	172
1 – Anesthésie	172
2 – Installation et abord chirurgical	172

D – Procédure interventionnelle	173
1 – Implantation du réducteur infundibulaire	173
2 – Implantation de la stent-valve	174
E – Soins postopératoires	174
F – Évaluation du modèle et du dispositif	175
1 – Évaluation hémodynamique	175
2 – Évaluation angiographique	176
3 – Évaluation échocardiographique	176
4 – Évaluation anatomique	177
G – Sacrifice	177
H – Statistiques	177
 III – RÉSULTATS	 179
A – Procédure interventionnelle (<i>Implantation du dispositif</i>)	179
B – Évaluation postopératoire immédiate	180
C – Évaluation à 02 mois	180
D – Sacrifice et étude macroscopique	183
 IV – DISCUSSION	 185
 ÉTUDE III	 191
 I– OBJECTIFS	 192
 II – MATÉRIELS ET MÉTHODES	 192
A – Dispositif	192

1 – Réducteur infundibulo-pulmonaire -----	192
2 – Stent-Valve -----	194
3 – Système de largage -----	197
a – Introducteur -----	197
b – Cathéter de largage -----	197
B – Animaux -----	200
C – Procédure chirurgicale -----	201
1 – Anesthésie -----	201
2 – Installation et abord chirurgical -----	201
3 – Élargissement de la voie pulmonaire -----	201
4 – Création de l'insuffisance pulmonaire -----	202
D – Procédure interventionnelle -----	204
1 – Implantation du réducteur infundibulo-pulmonaire -----	204
2 – Implantation de la stent-valve -----	204
E – Évaluation du modèle expérimental et du dispositif implanté -----	207
1 – Évaluation hémodynamique -----	207
2 – Évaluation angiographique -----	207
3 – Évaluation échocardiographique -----	207
4 – Évaluation anatomique -----	208
F – Statistiques -----	208
 III – RÉSULTATS -----	 209
A – Élargissement de la voie pulmonaire et création d'une IP -----	209
B – Implantation du dispositif -----	210
C – Évaluation après implantation -----	213
1 – Évaluation Hémodynamique -----	213

2 – Évaluation Angiographique	213
3 – Évaluation Échocardiographique	213
4 – Évaluation macroscopique	214
 IV – DISCUSSION	 217
 DISCUSSION	 224
 I – Étude I	 225
II – Études II et III	233
 CONCLUSION	 240
 BIBLIOGRAPHIE	 244

INTRODUCTION.

I – INTRODUCTION.

Depuis l'année 2000, une nouvelle modalité de traitement des maladies valvulaires est apparue : il s'agit de l'implantation valvulaire par voie endovasculaire. Cette technique consiste à déployer au niveau d'une valve native pathologique une prothèse valvulaire préalablement comprimée et introduite dans l'organisme par un vaisseau. Ceci a été rendu possible grâce au développement de nouveaux cathéters de largage pouvant atteindre le site d'implantation par une voie d'abord périphérique. Cette procédure a été employée pour la première fois, avec succès, par P. Bonhoeffer en 2000 au niveau pulmonaire et par A. Cribier en 2002 au niveau aortique (1-2).

Si l'idée du traitement endovasculaire des valvulopathies régurgitantes est ancienne (3), l'amélioration constante des matériaux et l'expertise technique acquise dans d'autres domaines (comme la dilatation des sténoses vasculaires ou valvulaires) ont conduit à une résurgence de cette approche thérapeutique. Cette évolution est d'autant plus nécessaire qu'il existe une réelle demande des patients pour une « chirurgie » moins invasive.

La faisabilité des remplacements valvulaires aortique (RVA) et pulmonaire (RVP) percutanés est maintenant prouvée. Mais le bénéfice escompté à leur usage, chez le patient tout venant, reste à démontrer. Ces nouvelles procédures ne s'adressent, à ce jour, qu'à des malades récusés pour la chirurgie en ce qui concerne le RVA et principalement aux complications des cardiopathies congénitales opérées dans l'enfance pour le RVP. En

l'absence de résultats à moyen et à long terme, la chirurgie reste la méthode de référence du remplacement valvulaire.

Dans les quelques années à venir, la question d'une éventuelle extension des indications, particulièrement dans le cas de l'implantation valvulaire aortique transcutanée (TAVI), aux patients à faible et moyen risque va être posée. La réponse à cette question va certainement dépendre de la durabilité valvulaire. Jusqu'à maintenant, les résultats à moyen terme (ex. résultats à 5 ans) n'ont pas encore été rapportés.

II – L'IMPLANTATION VALVULAIRE AORTIQUE PERCUTANEE.

A – Introduction.

Il n'existe aucun traitement médical susceptible d'améliorer le pronostic des patients symptomatiques, porteurs d'un rétrécissement aortique calcifié. Le RVA chirurgical par sternotomie et sous circulation extracorporelle (CEC) est universellement considéré comme la solution thérapeutique optimale. Au prix d'une mortalité basse pour la majorité des patients traités (<3%), l'intervention donne d'excellents résultats à très long terme avec une survie identique à la population générale. La mortalité opératoire s'accroît, cependant, nettement en cas de comorbidités cardiaques ou non cardiaques associées, notamment chez les patients âgés (4, 5). Cette éventualité est de plus en plus fréquente du fait du vieillissement de la population. Dans certains cas, le risque opératoire peut être considéré comme excessif par les médecins et chirurgiens. L'Euroheart Survey (6), une enquête réalisée en Europe dans 92 centres et portant sur plus de 5000 patients, a montré que, d'une façon générale, un tiers des patients symptomatiques atteints de rétrécissement aortique et donc très menacés en l'absence de traitement, n'étaient pas opérés.

B – Historique (7).

Pour tenter de remédier à cette situation, la dilatation aortique par ballonnet a été initiée dès 1986 (8). Cette technique recourant à des gestes simples de cathétérisme cardiaque

a connu un grand engouement mondial en raison de l'amélioration notable et souvent spectaculaire des symptômes. Cependant, elle s'accompagnait d'un taux de resténose très élevé à un an. Avec des améliorations techniques, elle connaît aujourd'hui un fort regain d'intérêt. Elle est effectivement utilisée comme solution transitoire avant le remplacement chirurgical chez les patients à forte dysfonction ventriculaire, comme solution d'attente avant le remplacement valvulaire transcutané, ou dans certains cas comme simple option palliative. Elle est surtout devenue un geste intégré à toute implantation transcutanée, la valve native étant pré dilatée immédiatement avant la mise en place de la prothèse.

Le remplacement valvulaire percutané par une « stent-valve » (SV), est apparu dès les années 1990 comme une solution possible contre l'inévitable resténose post-dilatation. L'idée était d'implanter par cathétérisme une bioprothèse suturée à l'intérieur d'un stent au sein de la valve aortique native, en utilisant celle-ci comme support. Après de longues années de recherche, un premier modèle de valve percutanée a pu être développé. Cette valve biologique unidirectionnelle consistait en trois feuillets de péricarde équin suturés à l'intérieur d'un stent en acier inoxydable expansible par inflation d'un ballonnet. Après les premiers tests ex-vivo sur bancs d'essai puis chez l'animal, la première implantation humaine a été menée avec succès à Rouen en avril 2002 (2).

1 – L'implantation valvulaire aortique percutanée chez l'animal.

En 1952, Hufnagel et Harvey réalisèrent avec succès la première implantation d'une prothèse valvulaire à bille chez un patient ayant une insuffisance aortique massive (9). La prothèse fut implantée dans l'aorte thoracique descendante et réduisit la régurgitation vers le ventricule gauche (VG). Le développement de la CEC permit à Harken et al. de réaliser le premier RVA en position orthotopique en 1960 (10). Depuis cette date, le RVA est une procédure chirurgicale routinière qui nécessite une ouverture du thorax.

Pourtant, l'idée d'implanter des prothèses valvulaires cardiaques sans ouvrir le thorax des malades n'est pas récente. Les premières expériences de remplacement valvulaire percutané ont débuté au milieu des années 1960. Ces travaux ont évolué rapidement dans la dernière décennie du fait des avancées technologiques réalisées dans les procédures percutanées et le matériel endovasculaire.

Le premier à avoir rapporté ses travaux sur la valve aortique percutanée est Davies, en 1965 (11). Mimant l'opération de Hufnagel, il développa la première valve aortique montée sur un cathéter de 5 Fr (French Gauge). La valve, en forme de parachute, était introduite, par voie rétrograde fémorale, dans l'aorte thoracique descendante de chiens en insuffisance aortique expérimentale. L'idée, à cette époque, était de permettre à des malades souffrant d'insuffisance aortique massive de survivre et de parvenir éventuellement à la chirurgie.

Moulopoulos et al. testèrent in vivo, sur 17 chiens, deux différents prototypes de valve aortique percutanée en polyuréthane et publièrent leurs résultats en 1971 (12). Les valves testées étaient positionnées dans l'aorte ascendante, en position sus-coronaire et corrigeaient efficacement une insuffisance aortique expérimentalement induite. Phillips et al. rapportèrent des résultats similaires en 1976 avec l'usage d'un cathéter valvé en position supra-coronaire (13). Matsubara et al. testèrent de façon randomisée, sur des chiens, l'usage ou non d'un cathéter-ballon en latex mis en place dans l'aorte ascendante sus-coronaire (14).

Mais ce sont les travaux menés par Andersen et al. qui en 1992 établirent véritablement la faisabilité du remplacement valvulaire percutané (15). En effet, pour la première fois, une valve aortique porcine fut implantée en position orthotopique de façon non chirurgicale. Sur sept cochons, Andersen et al. démontrèrent la faisabilité d'implanter des valves aortiques dans l'aorte sus- et sous-coronaire sans thoracotomie. À la différence des travaux menés jusqu'alors (implantation temporaire), la procédure utilisée devait permettre une implantation permanente de la valve. Ces travaux montrèrent également un des dangers de l'implantation sous coronaire : l'oblitération des ostias coronaires, par la prothèse implantée elle-même ou par les feuillets de la valve native, refoulée contre la paroi aortique.

2 – L'implantation valvulaire aortique percutanée chez l'homme.

La première implantation chez l'homme d'une valve aortique percutanée a été faite par

Cribier et al. en avril 2002 (2). Le patient, âgé de 57 ans et en insuffisance cardiaque terminale, avait été récusé pour la chirurgie du fait de sa gravité et des pathologies associées. L'implantation se fit par voie veineuse fémorale antérograde et transeptale. La valve était constituée de trois feuillets en péricarde équin montés dans un stent tubulaire en acier expansible avec un ballon. La fonction valvulaire post-implantation était bonne, avec une surface aortique de 1,6 cm² et une petite fuite para-prothétique. Le patient est décédé de complications extracardiaques quatre mois plus tard, en dépit d'une fonction valvulaire toujours bonne.

Cribier a ensuite rapporté une série d'une quarantaine de malades récusés pour la chirurgie et ayant eu une implantation valvulaire aortique percutanée (étude I-REVIVE) (16). Les trois premiers patients sont décédés de causes extracardiaques à, respectivement, 18, 4 et 2 semaines de l'implantation (17). Un autre patient est décédé deux mois après implantation d'insuffisance rénale terminale.

En septembre 2003, le Dr O'Neill du Beaumont Hospital, Michigan, avait réalisé la première tentative de RVA percutané aux Etats-Unis. Le patient était décédé dans les cinq jours qui ont suivi l'implantation (18). C'est en mars 2005, après autorisation de la FDA de démarrer des essais cliniques, que le premier RVA percutané (Cribier-Edwards), a été réalisé avec succès dans ce pays, toujours par la même équipe du Beaumont Hospital (19). Le patient, âgé de 76 ans, avait été récusé pour la chirurgie et est sorti de l'hôpital trois jours après implantation, sans complication immédiate.

Quant à la CoreValve Revalving® Technology, la 1^{ère} implantation a été effectuée en 2004 (20), 2 ans après la première implantation humaine avec la bioprothèse Cribier-Edwards. Ruiz a rapporté dix implantations aortiques percutanées chez des patients à haut risque chirurgical. Un seul patient avait été formellement récusé pour la chirurgie. La SV comportait un stent auto-expansible en nitinol contenant une valve en péricarde bovin (21). Bien qu'il n'ait pas été relevé de dysfonction propre à cette valve percutanée (pas de migration, d'obstruction coronaire ou de lésion de la valve mitrale), la mortalité était de 50 % dans les 11 premiers jours, avec notamment deux perforations ventriculaires gauches.

Depuis ces premiers cas publiés, la faisabilité de cette technique et son intérêt chez une certaine catégorie de patients a été prouvée. Une multitude d'essais cliniques a vu le jour dans le monde entier. Des dizaines de milliers de patients ont ainsi pu bénéficier d'une implantation valvulaire percutanée.

C – Dispositifs actuels (22).

Les dispositifs actuels comportent une bioprothèse (ou SV), un système de largage et un outil de compression (Figure 1 et 2).

1 – La stent-valve.

Parmi les prothèses valvulaires actuellement implantées en position aortique, 2 dominant le marché. La valve Sapien-Edwards® (Edwards, Irvine, CA) est composée d'un stent en acier inoxydable et de 3 feuillets de péricarde bovin (17, 23). La CoreValve® (CoreValve, Medtronic, Minneapolis, MN) est faite d'un stent auto-expansible, en nitinol, et d'une valve en péricarde porcine (24).

a – Les prothèses Cribier-PVT et Edwards-SAPIEN (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, CA, USA).

Le dispositif Edwards consiste en une bioprothèse, la SV Edwards-SAPIEN (auparavant Cribier–Edwards), un cathéter à ballonnet, un cathéter Retro-flex et un outil de compression (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, CA, USA), (Figure 1, 2 et 3).

La SV Cribier-Edwards était une prothèse à 3 feuillets rectangulaires de péricarde équins cousus sur un stent fait d'une armature d'acier inoxydable. Cette prothèse était expansible par ballon. Une 2^{ème} génération de SV, faite de péricarde bovin connue sous le nom de Edwards- SAPIEN a remplacé le modèle précédent (Figure 4). Le stent originel mesurait 14,5 mm de long et était dessiné pour une expansion maximale de 23 mm de diamètre. Etant donné la variabilité de taille de l'anneau aortique et de l'importante fréquence de fuite para-prothétique, un stent plus large de 26 mm de diamètre et de 16 mm de long l'a remplacé.

Cette valve est destinée à une implantation sous-coronaire utilisant les calcifications de la valve native pour ancrer le stent. Les essais in vitro réalisés sur la SV ont prédit une durabilité de la prothèse qui serait de plus de 10 ans. La prothèse Sapien existe en 3 tailles, 23, 26 et 29mm, nécessitant un introducteur « esheath » de taille 16, 18 et 20 Fr. La voie transapicale utilise un introducteur de 26 Fr.

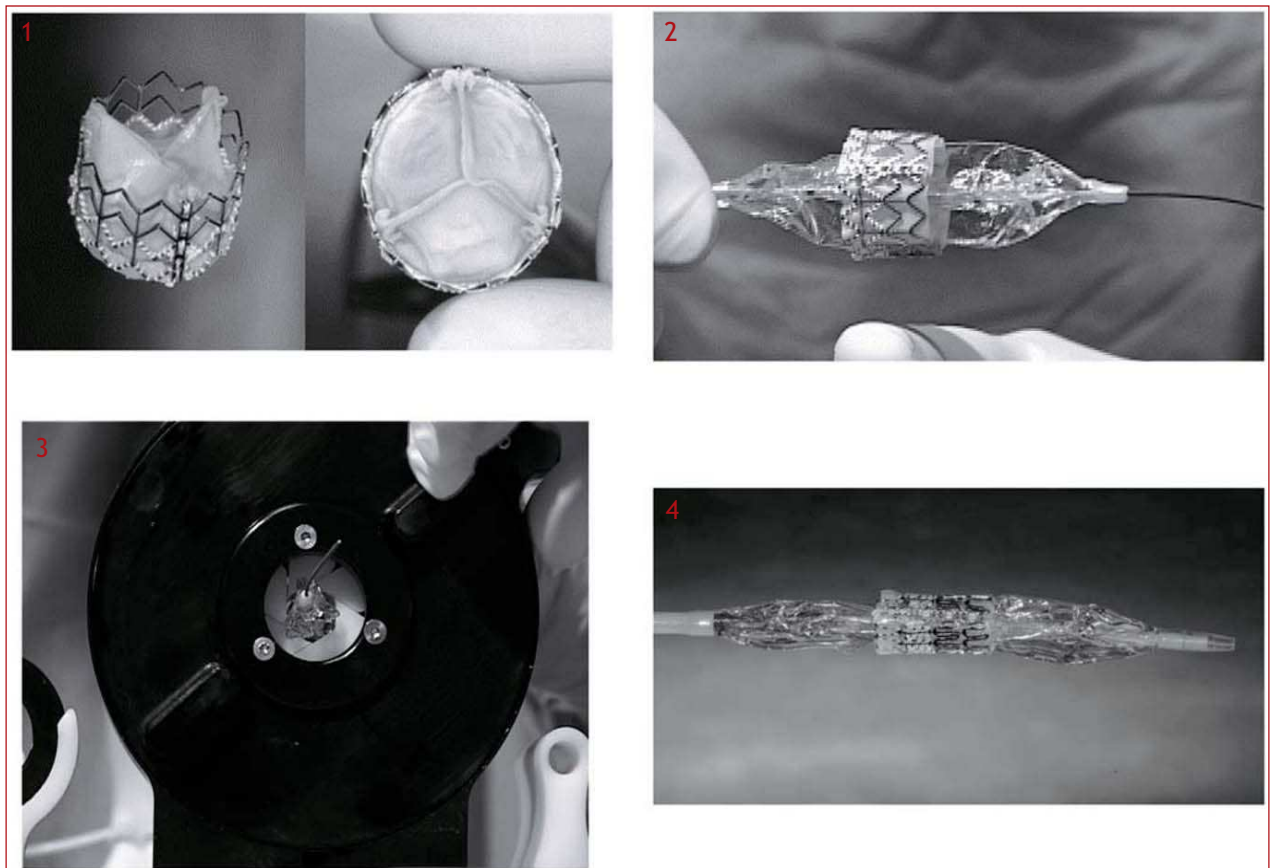


Figure 1 : La Bioprothèse Cribier-Edwards: (1). Vue latérale et supérieure de la SV; (2). Bioprothèse au milieu du ballon avant sertissage; 3. Bioprothèse dans le sertisseur; (4). Bioprothèse sertie sur un ballon (24).

b – La CoreValve (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA).

La CoreValve (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA) est une bioprothèse à trois feuillets de péricarde porcin, fixés sur un stent en nitinol auto-expansible (Figure 5). Le nitinol est un alliage de Nickel et Titane (NiTi). Il a été appelé ainsi après sa découverte au Naval Ordnance Laboratory (NiTiNOL). C'est un alliage à mémoire de forme, qui peut être moulé quand on refroidit en dessous de sa température de transformation, mais retourne à sa forme originelle quand il est réchauffé. La CoreValve, disponible en taille 26, 29 et 31mm, est implantée via un introducteur fémoral 18 Fr. L'implantation rétrograde transfémorale est plus communément utilisée que la voie sous-clavière.

La bioprothèse CoreValve est une SV auto-expansible en nitinol avec une valve porcine, développée pour le traitement de l'insuffisance aortique et la sténose aortique. Le stent a 3 parties : La partie basse avec une force radiale élevée pour maintenir la valve aortique ouverte, la partie moyenne, qui porte la bioprothèse et la partie supérieure qui s'ancre sur l'aorte ascendante et procure une stabilité longitudinale. L'implantation nécessite un introducteur 18 Fr. La procédure est actuellement effectuée de manière percutanée.

La longueur du stent ($\approx 55\text{mm}$) et son caractère auto-expansible permettent une libération progressive de la valve. Dans une certaine mesure, un repositionnement est possible, ce qui est clairement un avantage (par rapport aux dispositifs reposant sur des SV non auto-expansibles).

D'autres modèles de valve transcutanée sont actuellement en investigation avec quelques cas d'implantation chez l'homme (valves Direct Flow®, Lotus® de Sadra Medical,) tandis que de nombreux autres sont encore aux études ex-vivo ou sur l'animal.

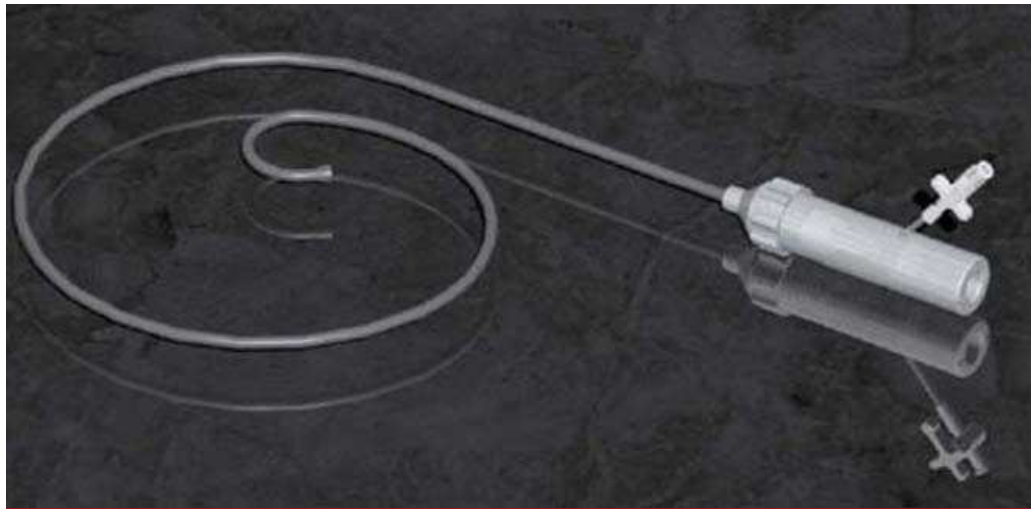


Figure 2 : Le cathéter Retroflex. Son extrémité distale, orientable, facilite le franchissement de l'arche aortique et le centrage du guide (24).

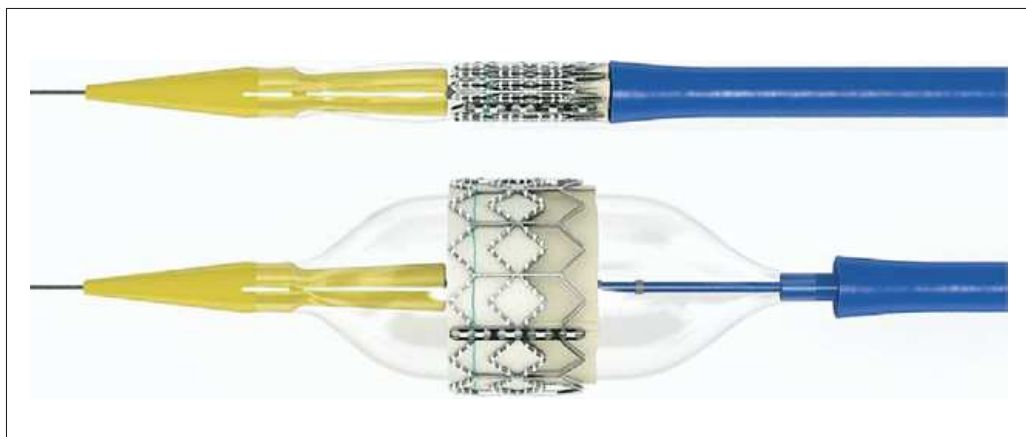


Figure 3 : Retroflex 3 : 3^{ème} version de système de largage de la Sapien-Edwards (25).

2 – Le système de largage.

a – L'introducteur.

Tout introducteur comporte 2 parties, l'une amovible (le dilatateur) et l'autre qui reste en place (l'introducteur proprement dit). Les introducteurs diffèrent les uns des autres selon leur profile (diamètre), leur longueur, leur souplesse et leur revêtement externe et interne. Un système de purge est intégré.

La compagnie Edwards a développé son propre introducteur. Celui-ci a évolué parallèlement aux modifications apportées aux SV. Le profil des introducteurs s'est réduit, passant de 21 Fr à 16 Fr actuellement pour une prothèse de 23mm, implantée par voie transfémorale. En ce qui concerne les prothèses implantées par voie apicale, le profil des introducteurs a été réduit également, de 33 Fr à 26 Fr.

La compagnie Medtronic n'a pas développé d'introducteur spécifique. Elle recommande l'usage de 2 types d'introducteur de 18 Fr, celui de Cook® (Bloomington, USA) et celui de Saint Jude® (Minneapolis, USA).

b – L'outil de compression (ou sertisseur).

Un dispositif a été développé pour le sertissage de la prothèse Sapien-Edwards. La compression de la SV est progressive et symétrique (Figure 1).

Le chargement de la CoreValve nécessite des outils spécifiques (il n'y a pas de sertisseur à proprement parlé).

c – Le cathéter de largage.

Pour le déploiement et le largage des SV, un système prévu à cet effet (avec ou sans ballonnet) est utilisé.

Pour le système Edwards, le ballon utilisé est fabriqué par NuMed (Z-MED II, NuMed, Inc., Hopkinton, NY, USA). Le cathéter Retro-flex (Figure 3) a été introduit en 2005 afin de faciliter le franchissement rétrograde de l'arche aortique et de la valve aortique par la SV (24, 26). Son extrémité change de direction quand on l'actionne par la rotation d'une manette proximale. La SV, sertie sur le ballon, n'est pas protégée par une gaine. L'ensemble est introduit dans la lumière vasculaire (au travers de l'introducteur) en cheminant le long d'un guide rigide.

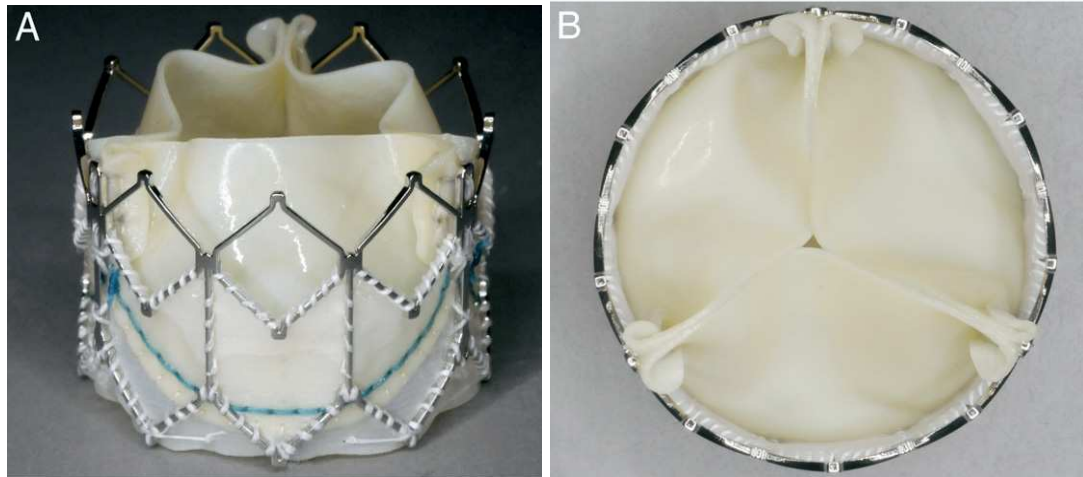


Figure 4 : Valve Edwards-Sapien®. A. Vue de profil, B. vue supérieure (25).

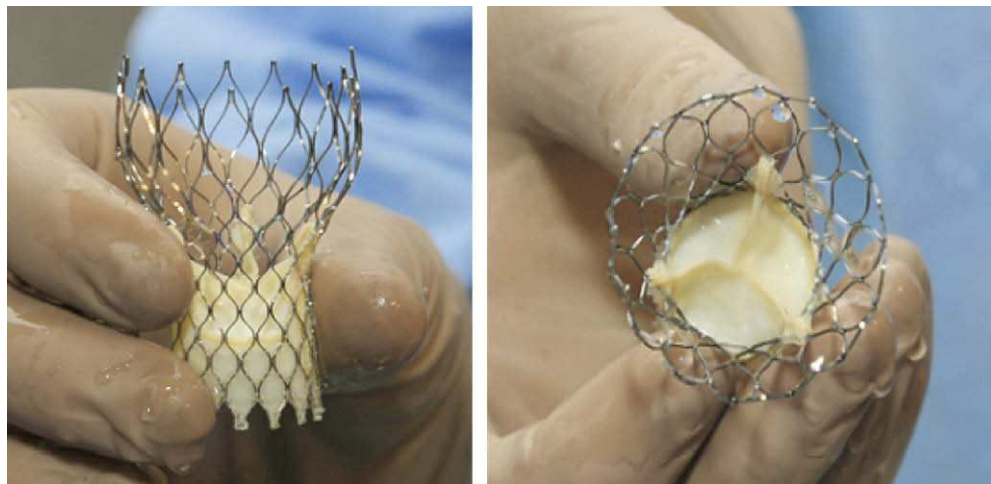


Figure 5 : CoreValve Revalving® système. A. Vue de profil, B. Vue d'en haut (27).

D – Procédure d’implantation en position aortique.

La procédure décrite ci-dessous concerne la prothèse Edwards-Sapien®.

1 – Mesures de bases générales.

Le bilan préimplantatoire comporte une coronarographie, Une échocardiographie trans-thoracique (ETT), un écho-Doppler des troncs supra-aortiques et une imagerie (angioscanner et angio-IRM) du culot aortique, de l'ensemble de l'aorte, de la bifurcation des artères iliaques et des artères fémorales. Ces examens permettent de préciser la sévérité de la sténose aortique, le diamètre de l'anneau aortique (important pour le choix de la taille de la prothèse), la fonction ventriculaire gauche, des lésions coronaires associées et la visualisation des calcifications valvulaires, ainsi que leur distribution. L'analyse du diamètre des vaisseaux, de leur tortuosité et de leur calcification permet le choix de la voie d'abord.

Toute procédure comporte un traitement antiagrégant. Celui-ci est débuté au moins 24 heures avant l'intervention. Il comporte, du Clopidogrel (300 mg) et de l'acide acétylsalicylique (75 mg). Cette bithérapie est maintenue pendant 1 mois. Au delà, le Clopidogrel est habituellement arrêté. Le jour de la procédure, une antibioprophylaxie encadre le geste.

L'intervention est pratiquée soit en salle de cathétérisme, au bloc opératoire, ou idéalement, dans une salle hybride.

Elle est pratiquée, soit sous anesthésie locale, soit sous anesthésie générale. Un cathéter (type queue de cochon) est positionné au niveau du culot aortique. L'opacification de celui-ci permet de choisir l'incidence idéale de travail (c.à.d. perpendiculaire au plan de la valve aortique native), d'estimer le diamètre de l'anneau aortique et de vérifier la position des ostia coronaires.

Une sonde d'entraînement (en général à ballonnet) est introduite par voie veineuse fémorale et avancée jusqu'à dans le VD. Elle permettra une stimulation ventriculaire rapide (150-220 c/min), ce qui facilitera la valvuloplastie aortique par ballon et le déploiement de certains types de SV (celles déployées par inflation d'un ballon).

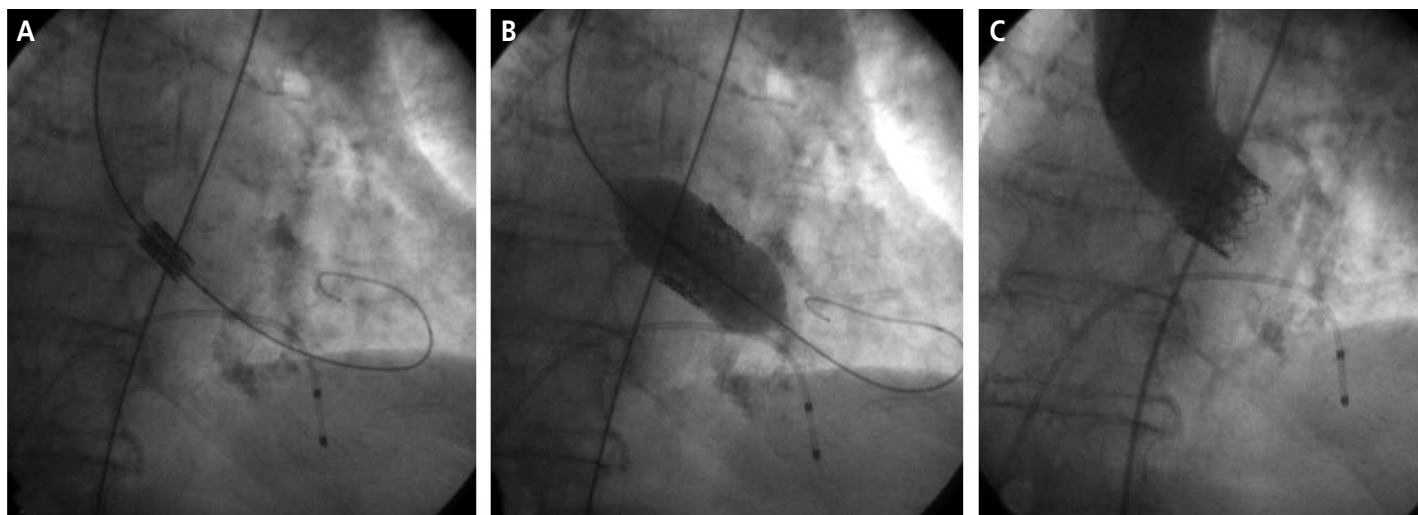


Figure 6 : Étapes de mise en place d'une valve Edwards-SAPIEN®: a) positionnement dans la valve native ; b) inflation du ballonnet et déploiement du stent, c) valve en place en position sous coronaire (24).

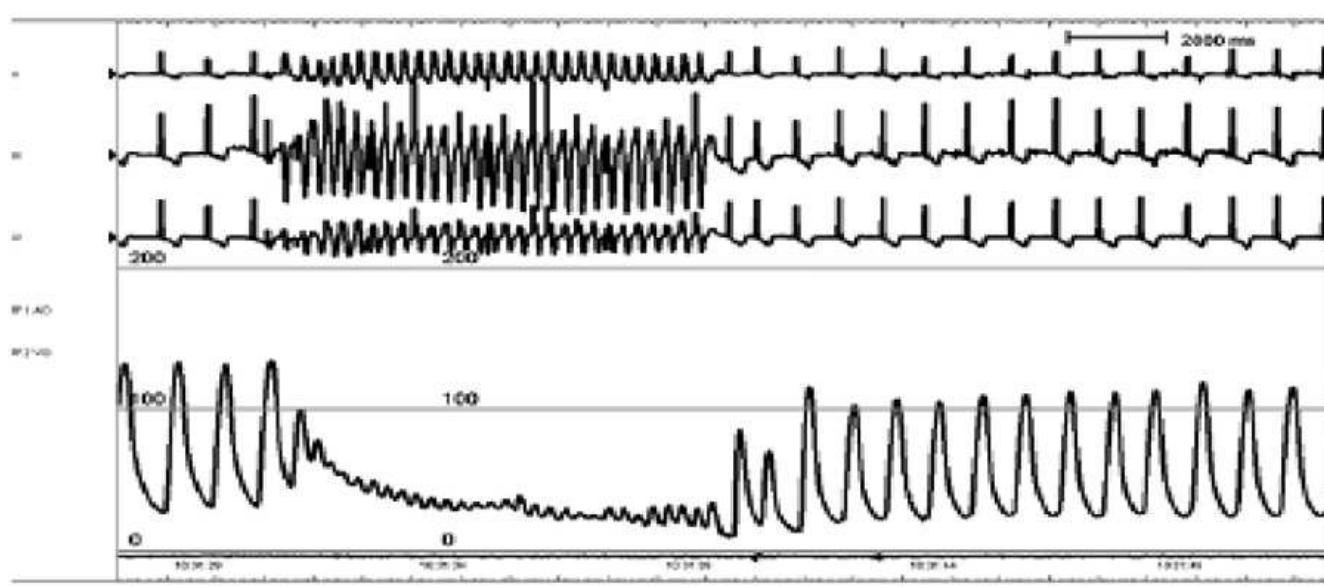


Figure 7 : Implantation d'une valve Cribier-Edwards® par voie rétrograde sous stimulation ventriculaire rapide (28).

2 – Voies d’abord.

Il y a différentes approches pour l’implantation du dispositif : antérograde transeptale par voie veineuse, antérograde transapicale ou rétrograde transfémorale. Les deux dernières voies sont, actuellement, les plus populaires.

À l’origine, les 40 premières implantations réalisées par l’équipe rouennaise avec les premières générations de valve expansibles par ballonnet (valve P.V.T. puis Cribier-Edwards) dans le cadre d’études initiales de faisabilité I-Revive et Recast (17, 23), utilisaient la voie antérograde trans-septale à partir de la veine fémorale. La technique était complexe mais limitait les problèmes d’accès vasculaires. La voie artérielle rétrograde, beaucoup plus simple et plus à même d’être diffusée aux équipes de cardiologie interventionnelle a été ensuite privilégiée et rendue possible par l’amélioration du système de délivrance (cathéter Retroflex®). Cette voie d’abord rétrograde est actuellement la plus utilisée (environ 75% des cas dans l’expérience française – Gilard et al. (29)).

a – Approche antérograde transeptale.

La procédure est réalisée sous légère sédation et anesthésie locale. Un cathéter 5 Fr est inséré dans l’artère fémorale gauche pour surveiller la pression artérielle. Ensuite, un abord antérograde par la veine fémorale droite est effectué pour l’implantation de la

valve percutanée. Après un cathétérisme transeptale standard, un guide métallique droit de 0,035-inch est poussé dans le VG puis la valve aortique sténotique par l'intermédiaire d'un cathéter à ballonnet (type cathéter de Swan-Ganz).

Après avoir avancé le cathéter à ballonnet dans l'aorte descendante, le guide est changé pour un guide rigide de 260-cm de longueur introduit dans la veine fémorale droite. Ce guide est ensuite extériorisé au travers d'une artère fémorale, grâce à un lasso. Un cathéter de 24 Fr est introduit dans la veine fémorale droite, puis le septum inter-atrial est dilaté avec un ballon de 10 mm de diamètre. La SV est comprimée de façon homogène, avec un dispositif mécanique de compression approprié, sur un cathéter à ballonnet de 3 cm de long et de 23 mm de diamètre (NuMED) (Figure 1). La SV est ensuite avancée dans l'introducteur, puis à travers le septum et la valve aortique native. L'avantage de cette approche antérograde est qu'elle est réellement percutanée et réalisée sous anesthésie locale. Cette technique permet d'éviter les complications potentielles liées au petit calibre des artères iliaques et fémorales tortueuses, siège de lésions diffuses fréquemment retrouvées chez le sujet âgé. Le franchissement antérograde de la valve aortique est aisé. Aucun échec n'a été rapporté dans la série de Cribier et al. Le dispositif est positionné puis déployé dans le sens du flux aortique, sous stimulation ventriculaire rapide (180-220 cycles/min).

Cette approche est techniquement exigeante et plus compliquée que la voie rétrograde. La technique antérograde nécessite une courbe d'apprentissage significative, limitant son développement. Son principal risque est une insuffisance mitrale aigue, mal tolérée

chez ces patients. Celle-ci peut être secondaire à une lésion (par le guide) de la grande valve mitrale, ou à sa restriction.

La voie transeptale reste indiquée pour les patients avec des vaisseaux de petit calibre, des tortuosités sévères, des obstructions artérielles fémorales ou iliaques, une atteinte artérioscléreuse diffuse de l'aorte abdominale ou de l'arche aortique.

b – Approche rétrograde.

Cette voie est actuellement la plus utilisée. Elle a bénéficié du développement d'un cathéter spécifique, le cathéter Retro-flex décrit plus haut.

La procédure peut être faite sous anesthésie locale avec une légère sédation. Dans la majorité des centres, la procédure est réalisée sous anesthésie générale (60% sous anesthésie générale dans l'étude de Gilard et al. (29)) et guidage par échocardiographie transoesophagienne (ETO). L'artère fémorale commune est soit exposée chirurgicalement soit ponctionnée en percutané. Dans ce dernier cas, un système de pré-fermeture (type Prostar®) est utilisé. L'artère fémorale peut être pré dilatée avec une série de dilateurs de taille croissante (18, 20 et 22 Fr) afin de faciliter la mise de l'introducteur.

Une fois l'introducteur mis en place, une héparinothérapie systémique efficace (ACT>200s) est instituée.

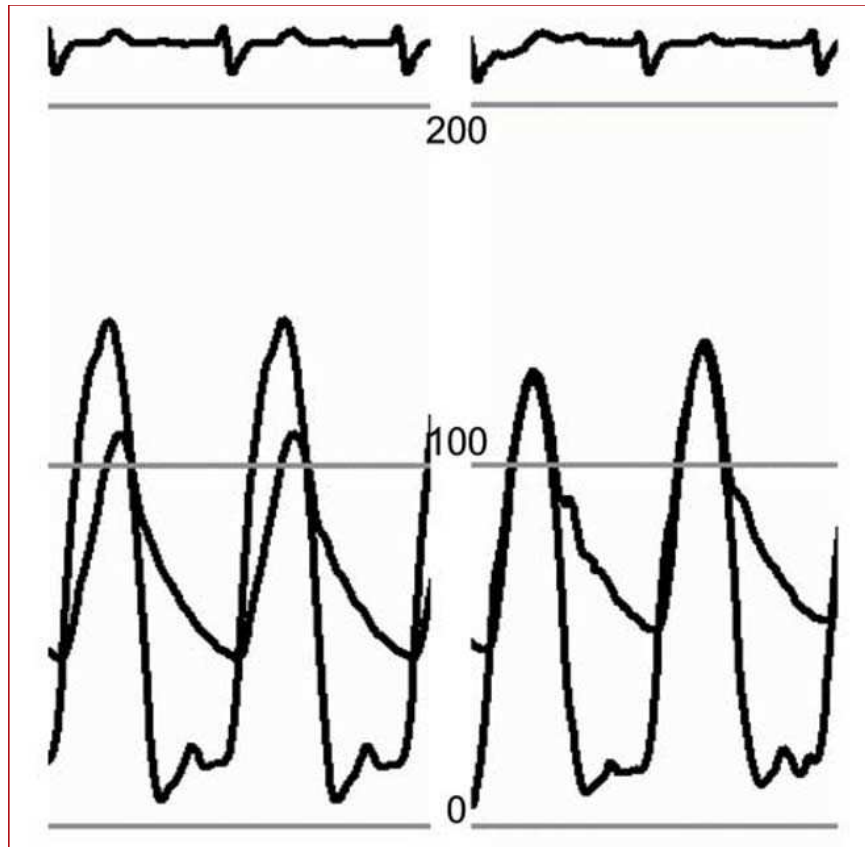


Figure 8 : Gradient trans-valvulaire de base (à gauche) et après (à droite) implantation de la SV. La baisse du gradient après implantation de la SV est observée dans tous les cas (24).

c – Approche transapicale.

Cette voie est indiquée chez les patients avec une « aorte porcelaine » ou ayant une artériopathie aorto-iliaque sévère ou, tout simplement, des artères fémorales ou iliaque de petit calibre (≤ 6 mm). Généralement, une anesthésie générale et une ventilation mécanique sont nécessaires. Elle est donc contre-indiquée chez certains patients avec une insuffisance respiratoire sévère où en cas de contre-indication de l'anesthésie générale.

La voie transapicale est réalisée sous anesthésie générale dans un bloc opératoire de chirurgie cardiaque disposant d'un amplificateur de brillance radiologique de bonne qualité, au mieux dans de véritables salles « hybrides ».

La faisabilité de la voie transapicale pour l'implantation d'une SV a été tout d'abord démontrée dans un modèle animal (30-33). La valve native est abordée de façon antérograde à partir de la pointe du cœur après thoracotomie latérale gauche limitée (environ 6 cm). La technique est simple étant donné la proximité de la valve aortique par rapport à l'orifice d'entrée. Une double bourse (en général au prolène 2/0 sur pledgets) est réalisée. Dans cette approche, la SV Cribier-Edwards et son système de largage ont été utilisés, sous contrôle direct de la vue, par une mini-thoracotomie. Après ponction de la pointe du VG, ils sont dirigés dans la valve aortique sous guidage ETO et fluoroscopie. L'introducteur est mis en place dans la cavité ventriculaire. Les

étapes sont les mêmes (franchissement de la valve par un guide rigide avancé, pré-dilatation au ballonnet puis largage de la valve sous stimulation rapide) que celle des autres voies.

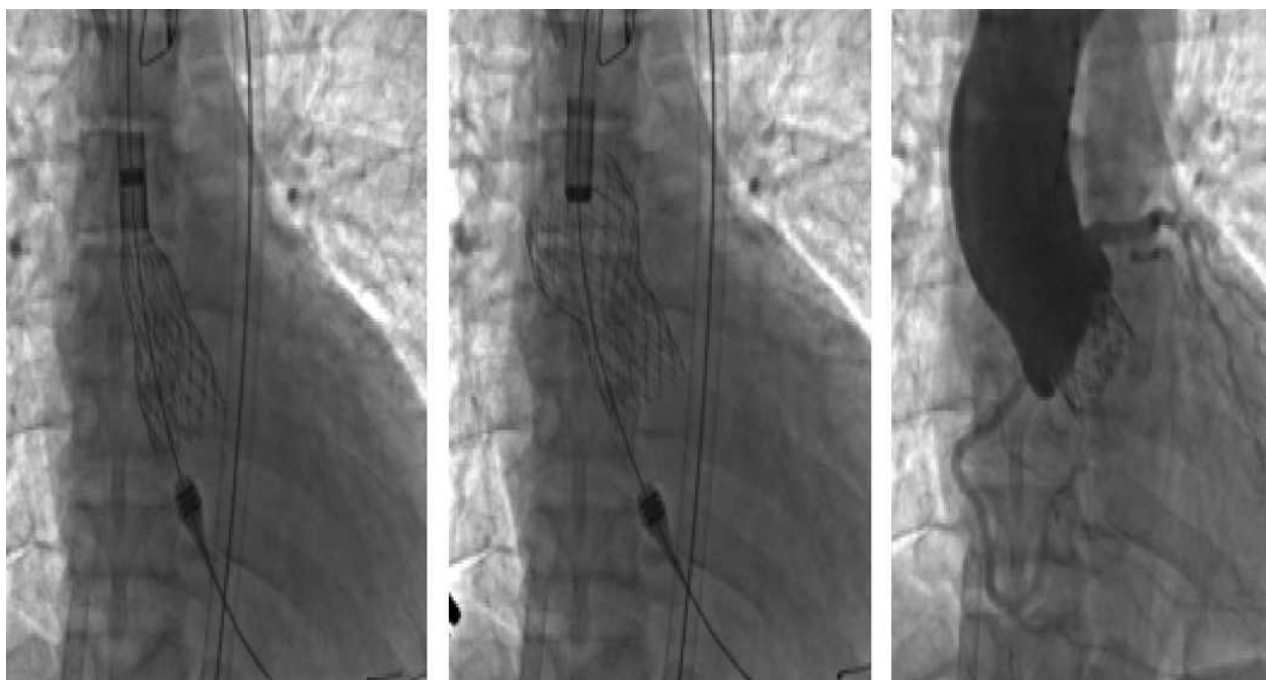


Figure 9 : Implantation de valve CoreValve par voie rétrograde (28).

3 – Franchissement et Valvuloplastie.

Une sonde de stimulation est insérée dans le ventricule droit (VD) afin de permettre une stimulation rapide durant la valvuloplastie et le déploiement de la SV. Un cathéter est placé dans le sinus de Valsalva pour l'injection du produit de contraste afin de réaliser les aortographies. La valve aortique est traversée par un guide métallique (le guide J souple 0,35 inch franchi la valve aortique native puis est remplacé par un guide rigide).

La valve aortique franchie est habituellement prédilatée. Le choix de la taille du ballon dépend du diamètre de la prothèse à implanter (et donc du diamètre de l'anneau aortique). La valvuloplastie est effectuée sous stimulation ventriculaire rapide où non (Figure 7). Dans tous les cas, on veille à ce qu'il ne reste plus « d'empreinte » sur le ballon aortique gonflé.

La prothèse comprimée est avancée sur le guide rigide, placée dans la valve native et déployée en utilisant la Stimulation ventriculaire rapide (Figure 6 et 7). L'ensemble du dispositif (prothèse sertie sur le ballon du cathéter de largage) est introduit dans la lumière vasculaire (au travers de l'introducteur). Il traverse la crosse aortique, en cheminant le long du guide rigide. Le cathéter de largage permet de bien centrer et pousser le dispositif comprimé au travers de la valve aortique native sténosante et calcifiée. Ce système permet également un positionnement précis de la SV par rapport à

l'anneau aortique. La 3^{ème} génération, le Retro-flex 3 (Figure 3), est doté d'un nez plus court rigide, permettant une insertion plus facile et plus sûre (25).

4 – Positionnement et déploiement de la SV.

Les calcifications valvulaires étant utilisées comme repères, la prothèse est centrée au niveau de la valve aortique. Celles-ci doivent se projeter en regard du milieu du corps du stent. Si l'on utilise comme repère, le nadir du fond des sinus visibles par aortographie, celui-ci doit se projeter en regard de la ligne séparant la hauteur du stent en 40% intra-ventriculaire et 60% intra-aortique.

Une stimulation cardiaque rapide à 200/min est assurée au moment de l'implantation pour réduire le flux sanguin et éviter le risque de déplacement de la prothèse.

Sous stimulation ventriculaire rapide, le ballon est alors gonflé au maximum, puis rapidement dégonflé et immédiatement retiré (Figure 6 et 7).

La stimulation ventriculaire est arrêtée. Une évaluation hémodynamique (gradient trans-prothétique) et une angiographie supra-aortique (évaluation d'une insuffisance aortique résiduelle) sont réalisées.

Enfin de procédure, le fonctionnement valvulaire est contrôlé par aortographie (avec étude hémodynamique (Figure 8)) et par ETO. En l'absence de complication, l'introducteur est retiré. Le système de pré-fermeture (type Prostar®) est utilisé pour

fermer l'artériotomie. En l'absence de saignement, l'héparine est antagonisée (en général dose pour dose) par la protamine. L'intégrité du carrefour aorto-iliaque est enfin contrôlée par aortographie.

5 – Aspects techniques de l'implantation de La CoreValve (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA).

En ce qui concerne la CoreValve, l'implantation suit les mêmes étapes. La technique est habituellement réalisée par voie percutanée fémorale (même si la voie trans-sous-clavière existe), avec fermeture artérielle par Prostar (Prostar, Abbott, Boston, Massachusetts). La valve se déploie par retrait progressif de la gaine qui la recouvre. Jusqu'à un certain point, elle peut être replacée si le positionnement n'apparaît pas optimal (Figure 9).

Le positionnement est important pour limiter le risque de BAV post-procédure. Il est recommandé d'éviter une implantation de plus de 6mm sous l'anneau. Ceci est possible en prenant comme repère la « segmentation » du stent (la hauteur d'une « cellule » du stent étant de 8mm). Un positionnement précis requiert, dans tous les cas, des aortographies répétées durant la procédure.

E – Résultats.

La littérature décrit une courbe d'apprentissage manifeste de la technique d'implantation des valves aortiques par voie transartérielle ou transapicale, mais sans description explicite d'un seuil d'activité.

1 – Résultats précoces.

Les premières séries réalisées avec les anciennes générations de valve rapportaient des taux de succès procédural et technique variables. Les données contemporaines, où la technique a été acquise par les équipes, montrent des taux de succès d'implantation supérieur à 95 %. Cependant, ce résultat est à mettre en regard avec les nouvelles définitions élaborées par le VARC (34).

Le « Valve Academic Research Consortium » (VARC) est un ensemble de définitions standardisées des événements cliniques après TAVI. Afin de pouvoir disposer d'études cliniques sur l'implantation de valves transcutanées pouvant être comparées entre elles, le VARC (34) propose de renseigner, à minima, dans chaque étude, un ensemble de critères de jugement.

En fonction des études, la durée de la procédure oscille entre 74 et 145 minutes. L'essai contrôlé randomisé PARTNER A (35) met en évidence une réduction du temps de la procédure, du temps de l'anesthésie, de la durée de séjour en unités de soins intensifs ainsi que la durée de séjour globale lors d'un RVA transcutané par rapport à la chirurgie

conventionnelle. Les interventions ont principalement lieu en salle de cathétérisme et sous anesthésie générale. Une étude montre cependant une diminution du recours systématique à l'anesthésie générale en fonction de l'acquisition de la technique par voie transfémorale. L'implantation par voie transapicale a lieu systématiquement sous anesthésie générale et préférentiellement en salle de cathétérisme. La durée de séjour en unités de soins intensifs est comprise entre 1 et 5 jours, et la durée de séjour globale entre 8 et 14 jours. Cependant, toutes ces données sont à mettre au regard de la courbe d'apprentissage de chaque centre.

a) Taux de succès et complications procédurales.

Le registre prospectif multicentrique PARTNER EU (36), mené chez 130 patients implantés avec une valve Edwards-SAPIEN® par voie rétrograde transfémorale (61 patients) ou transapicale (69 patients), rapporte un taux de succès d'implantation de 87 % pour la voie transapicale et de 90 % pour la voie transfémorale.

Le premier essai REVIVAL 2 (37) mené aux États-Unis sur une valve aortique transcutanée (valve Cribier-Edwards) met en évidence un pourcentage de succès procédural de 87 %.

L'essai prospectif multicentrique TRAVERCE (38), visant à démontrer la faisabilité d'implantation de la valve aortique Edwards-SAPIEN® par voie transapicale chez 168 patients, décrit un taux de succès procédural de 95,8 %.

Le STIC FRANCE 1 (rapport d'étude intermédiaire) rapporte, sur une cohorte de 287 patients implantés avec une valve Edwards-SAPIEN® ou une valve CoreValve, un taux de succès procédural de 97,9 %. Les résultats intermédiaires du second registre français FRANCE 2 montrent un taux de succès procédural de 97,4 % parmi les 1 686 patients pour lesquels les données sont disponibles. Pour chaque type de valve implanté dans ce registre, les taux de succès procédural sont de 97,8 % pour la valve Edwards-SAPIEN®, 97,9 % pour la valve Sapien XT, 97,1 % pour la valve CoreValve de 3e génération et de 99,2 % pour la valve CoreValve Accutrack.

Dans l'essai clinique PARTNER (The Placement of Aortic Transcatheter Valves) (35), un total de 699 patients provenant de 25 sites différents ont été randomisés pour le TAVI ou le traitement chirurgical, comparant le TAVI aux techniques standards de traitement des patients à haut risque avec sténose aortique. Les patients du groupe TAVI, ont été traités soit par voie transfémorale, si leurs artères périphériques le permettaient (possibilité d'admettre un cathéter de largage 22 Fr pour la valve 23 mm et 24 Fr pour la valve 26 mm), ou transapicale.

La principale limite de la voie transfémorale est liée au calibre du système d'introduction (22 ou 24 Fr) et aux complications vasculaires qui pouvaient initialement en résulter. En réalité, la voie transapicale, plus récente, apporte aujourd'hui une solution alternative pour les patients dont le diamètre et la qualité des accès ilio-fémoraux sont insuffisants. Les complications vasculaires majeures ainsi que les

événements hémorragiques majeurs, sont de fréquentes complications liées aux procédures dans les groupes TAVI et chirurgie, respectivement.

Les saignements revêtent des définitions variables en fonction des études. La plupart des essais et registres rapportent jusqu'à 1 mois de suivi des taux de saignements majeurs ou engageant le pronostic vital au-delà de 10 % chez les patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse aortique par voie transartérielle ou transapicale indépendamment du type de valve implantée. Les études, décrivant les résultats par voie d'abord, montrent des taux de saignement plus importants pour la voie transapicale par rapport à l'abord transartériel. En outre, le registre national FRANCE 2 montre un taux de saignement plus élevé pour la valve Sapien XT implantée par voie transapicale par rapport aux autres valves et voie d'abord. La quasi-totalité des saignements ont lieu dans les premières 24 heures suivant l'intervention, et l'essai américain PARTNER A (9) met en évidence une réduction significative du taux de saignement à 1 mois de suivi suite à l'implantation d'une bioprothèse aortique par voie transartérielle ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle de remplacement valvulaire.

Les études américaines randomisées PARTNER A (35) et B (39) rapportent des taux globaux de complications vasculaires de 17 à 30,7 % à 1 mois et un taux de complications vasculaires majeures compris entre 11 et 16,2 %. Selon les définitions standardisées du VARC (34) utilisées dans 4 études, portant sur des cohortes historiques (avec tous les biais que peuvent comporter ces études avec analyse

rétrospective), les complications vasculaires majeures sont de l'ordre de 6 à 25,9 % et les complications vasculaires mineures de 7,4 à 28,3 %.

Les auteurs des différentes études citent d'autres types de complications ayant lieu durant la procédure. Il s'agit notamment d'embolisation de la valve (jusqu'à 2,6 % dans l'étude PARTNER A (35)), de migration, de malposition ou de cas d'échec d'accès. Pour certains patients, il s'est également avéré que la mesure du diamètre de l'anneau aortique était inappropriée à l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle ou transapicale (anneau trop large). Hormis le critère d'embolisation de la valve, les autres événements ne sont pas systématiquement présentés sous forme numérique. Le registre FRANCE 2 rapporte en outre un taux d'infection s'élevant à 7,1 % le premier mois de suivi.

b) Morbi-mortalité hospitalière.

L'ensemble des études révèle un taux de mortalité toutes causes et voies d'abord confondues à 30 jours compris entre 1,7 et 18,8 %. Les décès survenant dans le premier mois suivant l'implantation sont principalement d'origine cardio-vasculaire, avec des taux compris entre 1,7 et 10,4 %. Les résultats par voie d'abord renseignent des taux de mortalité compris entre 1,7 et 15,4 % pour la voie transfémorale, entre 3,8 et 18,8 % pour la voie transapicale et entre 0 et 9,8 % pour la voie sous-clavière (toutefois l'utilisation de cette voie d'abord est débutante et les résultats restent à confirmer). Les

études américaines PARTNER A (35) et B (39) ne mettent pas en évidence de gain de survie à 30 jours pour l'implantation de bioprothèses par voie transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle chez le patient à haut risque chirurgical ou à un traitement médical optimal chez le patient contre-indiqué à la chirurgie.

L'expérience française avec le registre FRANCE 2 s'inscrit dans cette fourchette, avec un taux de mortalité toutes causes confondues de 9,9 % et un taux de survie sans événement clinique de 46,2 %. Le rapport intermédiaire met également en évidence un taux de mortalité à 1 mois de 17,9 % pour la valve Sapien XT implantée par voie transapicale, avec un taux de survie sans événement clinique pour cette valve de 34,1 %. L'analyse par type de centre révèle que les établissements, ayant un taux de mortalité à 1 mois compris entre 13 et 25 %, ont inclus plus de patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an, plus de patients refusant la chirurgie et plus de patients ayant une masse intracardiaque, un thrombus ou des végétations. Il est à souligner que l'implantation d'une valve par voie transartérielle ou transapicale chez des patients ayant une masse, un thrombus ou des végétations intracardiaques représente une contre-indication au marquage CE des deux types de valve commercialisés. De même, l'implantation d'une valve chez des patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an est une contre-indication reconnue au marquage CE de la gamme CoreValve.

Les résultats obtenus aujourd'hui avec le modèle de prothèse CoreValve Revalving système, sont proches de ceux observés avec la valve d'Edwards dans son insertion

transfémorale (40) hormis un taux plus élevé de troubles de conduction, liés aux particularités d'implantation. Les résultats à long terme ainsi que d'éventuelles études comparatives contrôlées permettront d'évaluer les différences d'efficacité de ces deux modèles. Dans l'expérience européenne, la mortalité à 30 jours est de 14% (TCT 2007). Les données portant sur 59 patients de 4 centres ont été publiées (41). La mortalité hospitalière était de 13,6% et la survie actuarielle était de 75,7% sur un intervalle de suivi de 110 ± 77 jours. Aucune obstruction coronaire ou migration de prothèse n'a été observée, et toutes les valves ont une bonne fonction hémodynamique.

Au total, les résultats immédiats et à moyen terme sont prometteurs (20, 40) avec un succès de la procédure à 92% et une mortalité à 30 jours à 15%. Cependant, le risque d'AVC (5%-7%) et de tamponnade (7%), dans les récentes séries ne sont pas négligeables. La pose de pacemaker est également élevée à 16%-24% dans une récente série (TCT 2007). L'avantage majeur de la prothèse CoreValve est la petite taille de l'introducteur et la possibilité de repositionner la valve quand elle est partiellement déployée. Ceci procure, à l'opérateur, la liberté pour optimiser l'emplacement si la valve est mal positionnée. La forte incidence d'AVC et de besoin de pacemaker illustre ces limites.

L'effet temps-dépendant des complications thérapeutiques sur la mortalité a été évalué. L'AVC entraîne une augmentation importante du risque de décès dans les 2 groupes de l'étude PARTNER, (TAVI: risque relatif (RR), 2,47; 95% IC, 1,42 à 4,30; $P < 0,001$; chirurgie: RR, 5,20; 95% IC, 3,07 to 8,80; $P < 0,001$). Les accidents hémorragiques

importants, augmentent le risque de décès dans les 2 groupes (TAVI: RR, 2,11; 95% IC, 1,41 à 3,17; $P < 0,001$; chirurgie: RR, 2,94; 95% IC, 2,08 à 4,5; $P < 0,001$). Les complications vasculaires affectent la survie uniquement dans le groupe TAVI (RR, 1,71; 95% IC, 1,07 à 2,73; $P = 0,02$). La fréquence des événements cérébro-vasculaires dans les différentes études retenues se situe entre 1,7 % et 13,5 % à 1 mois selon les études. L'essai contrôlé randomisé PARTNER A (35) met en évidence un taux significativement plus important de ce type d'événements chez les patients ayant une valve Edwards-SAPIEN®, en comparaison avec la chirurgie de RVA chez le patient à haut risque chirurgical (5,5 % contre 2,4 % à 1 mois et 8,3 % contre 4,3 % à 1 an). Cinq des études retenues ont adopté les définitions harmonisées du VARC (34), et rapportent des taux d'accident vasculaire cérébral majeur compris entre 1,7 et 7 %.

L'ensemble des études retenues montre des taux d'implantation de stimulateur cardiaque variables en fonction du type de valve considéré. En période périopératoire et jusqu'à 1 mois de suivi, ces taux sont compris entre 3,4 et 16,3 % pour la gamme Edwards et entre 15,4 % et 26,9 % pour la gamme CoreValve.

Au total, trois études reprennent les définitions de l'infarctus du myocarde établies par le VARC (34). Il n'est actuellement pas possible de déterminer le taux d'infarctus du myocarde périprocédural ou spontané, suite à l'implantation d'une valve aortique transcutanée. Les seules données disponibles rapportent jusqu'à 1 mois de suivi des taux d'infarctus du myocarde compris entre 0 et 5,6 %.

Les définitions de l'insuffisance rénale étant disparates entre les études, il est difficile de dresser un bilan des résultats. Il s'agit d'une complication potentielle de l'implantation de bioprothèses valvulaires transcutanées qui mérite d'être renseignée à l'aide de définitions harmonisées. Les 4 études prenant les définitions du VARC (34) en référence montrent un taux d'insuffisance rénale aiguë (dans les 72 heures suivant la procédure) de stade III compris entre 2,3 et 11,6 %, avec le risque d'une éventuelle sous-estimation de la fréquence de l'événement compte tenu du schéma rétrospectif des études.

Les endocardites ne constituent pas une complication fréquente de l'implantation de valves aortiques par voie transartérielle ou transapicale. En outre, les deux essais randomisés ne montrent pas une incidence supérieure d'endocardite avec cette technologie par rapport à un traitement médical bien mené ou une chirurgie de RVA conventionnelle.

c – Fonction valvulaire.

L'essai contrôlé randomisé PARTNER B (39), visant à comparer l'implantation d'une valve Edwards-SAPIEN® par voie transfémorale par rapport à un traitement médical bien mené chez les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle, montre des améliorations plus importantes à 30 jours et à 1 an chez les patients ayant bénéficié de l'implantation de la bioprothèse Edwards-SAPIEN®, en termes de surface aortique effective (à 30 jours : $1,5 \pm 0,4$ cm² contre $0,8 \pm 0,2$ cm² ; à 1 an : $1,6 \pm 0,5$ cm² contre $0,7 \pm 0,3$ cm²) et de gradient transvalvulaire (à 30 jours :

11,4 ± 7 mmHg contre 33,1 ± 12,6 mmHg ; à 1 an : 13,2 ± 11,2 mmHg contre 44,3 ± 16,1 mmHg, pas de comparaison statistique). À 1 an, la fraction d'éjection entre les deux groupes est respectivement de 57,2 % ± 10,6 et de 56,9 % ± 10,3.

L'étude contrôlée PARTNER A (34), réalisée chez 699 patients randomisés dans le groupe valve aortique transcutanée (Edwards-SAPIEN®) contre chirurgie conventionnelle, montre dans les deux groupes à 1 mois et 1 an de suivi, une amélioration de la surface aortique effective (à 30 jours : 1,7 ± 0,5 cm² contre 1,5 ± 0,4 cm², p=0,001 ; à 1 an : 1,6 ± 0,5 cm² contre 1,4 ± 0,5 cm², p = 0,002) et du gradient transvalvulaire (à 30 jours : 9,9 ± 4,8 mmHg contre 10,8 ± 5 mmHg, p = 0,04 ; à 1 an : 10,2 ± 4,3 mmHg contre 11,5 ± 5,4 mmHg, p = 0,008), avec une différence significative en faveur du groupe de patients ayant reçu une valve Edwards-SAPIEN®. La fraction d'éjection ventriculaire gauche augmente au cours du temps, sans différence significative entre les traitements à 1 an (56,6 ± 10,5 mmHg contre 57 ± 10,3 mmHg, NS).

Au total, les études retenues portaient sur des patients ayant à l'inclusion une sténose aortique sévère (surface aortique effective comprise entre 0,5 et 0,73 cm²), avec un gradient trans-valvulaire supérieur à 40 mmHg (de 40 à 51 mmHg selon les études) et une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 50,8 et 54 %. Quel que soit le modèle de valve implanté par voie transartérielle ou transapicale, il est rapporté en période périopératoire ou à 30 jours de suivi une nette augmentation de la surface aortique effective (1,5 à 1,8 cm²) et une diminution significative du gradient trans-

valvulaire (8 à 12,7 mmHg). Ces performances sont conservées jusqu'à 1 an de suivi. Les études COR2005-01 et COR2006-02 (42) décrivent à 2 ans un gradient trans-valvulaire compris entre 9 à 10,2 mmHg. En parallèle, une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est observée (à 30 jours: de 54 à 57,9%; à 1 an: de 55,2 à 58,4.

Toutes les données étudiées sont concordantes, et montrent que le RVA par voie transartérielle ou transapicale induit une augmentation significative de la surface aortique effective avec une réduction importante du gradient trans-valvulaire. Ces résultats s'accompagnent d'une tendance à l'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Ces améliorations sont constatées dès la fin de la procédure, et sont maintenues jusqu'à 1 an de suivi (jusqu'à 2 ans pour deux études).

2 – Résultats tardifs.

a – Survie et complications tardives.

Le taux de mortalité toutes causes confondues rapporté à 1 an oscille entre 21,9 et 50,7 % selon les études. Les données préliminaires de l'expérience française avec le STIC FRANCE 1 détaillent un taux de mortalité à 1 an de 26,4 % sur les 287 patients implantés. Les données du registre FRANCE 2, portant sur 3195 patients, montrent une mortalité de 24% sur les 725 patients suivis pendant 1 an (29). Décrits par voie d'abord, les taux de mortalité à 1 an sont compris entre 21,9 et 30,8 % pour la voie

transfémorale et entre 29 et 50,7 % pour la voie transapicale. L'étude américaine PARTNER B (39) démontre un gain de survie manifeste suite à l'implantation des valves aortiques transcutanées par rapport au traitement médical bien mené chez les patients contre-indiqués à la chirurgie de RVA.

Dans l'étude PARTNER A, Leon et al. ont comparé les résultats du TAVI et le RVA chirurgicale à 2 ans après la procédure. Dans le groupe TAVI, 244 patients avaient un accès vasculaire acceptable et ont été traités par un abord transfémorale et les 104 patient restants ont été traités par voie transapicale. Le remplacement valvulaire chirurgical a été réalisé chez 351 patients. Tous les patients ont été suivit au moins 2ans (médiane 727 jours ; maximum 1490 jours). L'ensemble de la population étudiée était âgée (âge moyen de $84,1 \pm 6.6$ ans), avait une symptomatologie cardiaque sévère (94,1% étaient classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) et avaient de fréquentes pathologies associées (75,5% avaient une coronaropathie associées, 43% avaient eu une revascularisation coronaire chirurgicale, 42,4% une atteinte vasculaire périphérique, 43,3% une pathologie pulmonaire, et 41,3% un diabète). Pour toute la durée de l'étude, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie entre le groupe TAVI et le groupe chirurgie, aussi bien en intension de traiter (RR avec le TAVI, 0.90; intervalle de confiance 95% (IC), 0.71 à 1.15; $P = 0.41$) qu'en traité (RR, 0.98; 95% IC, 0.76 à 1.25; $P = 0.85$). Entre 1 et 2 ans, il y a eu 32 décès dans le groupe TAVI et 25 dans le groupe chirurgie. A 2 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité de quelque cause que ce soit entre le groupe TAVI (moyenne :

33,9%; 95% IC, extrêmes : 28,9 à 39,0) et le groupe chirurgie (moyenne : 35,0%; 95% IC, extrêmes : 29,8 à 40,2; $P=0,78$). La mortalité d'origine cardiaque à 2 ans était similaire dans les 2 groupes (moyenne : 21,4% [95% IC, extrêmes 16,8 à 26,0] et 20,5% [95% IC, extrêmes : 15,8 à 25,3], respectivement; $P = 0,80$). A 2 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de réhospitalisation entre le groupe TAVI et chirurgie (24,7% et 21,7%, respectivement; $P = 0,41$). A 2 ans, la statut fonctionnel était similaire entre le groupe TAVI et le groupe chirurgie (1,72 and 1,70, $P = 0,87$), la majorité des patients étant classe I à II de la NYHA (83,9% dans le groupe TAVI et 85,2% dans le groupe chirurgie). Le choix du mode thérapeutique n'était pas un facteur prédictif du risque de mortalité significatif. Les améliorations hémodynamiques précoces observées dans les 2 groupes se maintiennent à 2 ans, sans aucun changement significatif dans les surfaces valvaires ou les gradients moyens.

L'implantation de bioprothèses aortiques par voie transartérielle ou transapicale induit une amélioration significative des symptômes dès le premier mois suivant l'implantation, avec plus de la moitié des patients en statut I ou II de la classification NYHA. Cette amélioration est maintenue jusqu'à 2 ans de suivi chez les patients survivants. Les données mettent également en évidence une récupération plus rapide avec cette technologie par rapport au traitement chirurgical conventionnel, cette différence n'étant plus visible à 1 an de suivi.

A l'avenir, les cardiologues interventionnels auront de nombreuses alternatives

techniques pour le succès de l'implantation des SV, en fonction de l'anatomie et des situations cliniques.

Après des résultats initiaux très encourageants montrant un taux élevé de succès d'implantation (43), l'implantation transapicale, a été évaluée par le biais d'études contrôlées de faisabilité en Europe (étude Traverce) et aux États-Unis (étude Revival). La mortalité à moyen terme est apparue récemment plus élevée par cette méthode d'implantation (44) mais la courbe d'apprentissage joue un rôle déterminant comme l'a bien montré l'équipe pionnière de Leipzig (43) qui observe avec l'expérience des taux de complication et de mortalité identiques à la voie rétrograde.

Les résultats portant sur la qualité de vie et l'état de santé général des patients ne sont pas interprétables, compte tenu des effectifs restreints et du nombre important de données manquantes.

Dans l'essai clinique PARTNER (The Placement of Aortic Transcatheter Valves) (35), après 1 an, les complications vasculaires sont inhabituelles et ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes. Aucun patient n'a subi une valvuloplastie aortique au ballon ou un second TAVI entre 1 et 2 ans. L'endocardite était rare et de même fréquence dans les 2 groupes (1,5% dans le groupe TAVI et 1,0% dans le groupe chirurgie, $P = 0,61$). Aucun patient, dans les 2 groupes n'a eu une détérioration structurelle de la valve nécessitant un remplacement chirurgical durant le suivi. Durant

le suivi, il y a eu 8 AVC (4 dans le groupe TAVI et 4 dans le groupe chirurgie) ainsi que 3 AIT (2 dans le groupe TAVI et 1 dans le groupe chirurgie). La fréquence d'événements neurologiques (AVC et AIT) à 2 ans était plus élevée dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgie (11,2% vs. 6.5%, $P=0,05$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative en nombre d'AVC entre les groupes TAVI et chirurgie (RR, 1,22; 95% IC, 0,67 à 2,23; $P = 0,52$). Après un taux élevé d'AVC dans les 30 premiers jours associés au TAVI (4,6% avec le TAVI vs. 2,4% avec le remplacement chirurgical, $P = 0,12$), il y avait 8 AVC additionnels dans le groupe TAVI et 12 dans le groupe chirurgie, de tel sorte que le nombre total d'AVC durant la période de suivi (36 mois) était de 24 dans le groupe TAVI et 20 dans le groupe chirurgie. La fréquence composite de décès de toute cause ou d'AVC n'était pas significativement différente entre les 2 groupes de traitement (RR, 0,93; 95% IC, 0,73 à 1,18; $P = 0,55$). A 2 ans, la fréquence était de 37,1% dans le groupe TAVI et 36,4% dans le groupe chirurgie ($P=0,85$).

Jusqu'à 2 ans de suivi, les cas de dysfonctionnement de la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transartérielle ou transapicale sont rares. Au-delà de 2 ans, les données ne sont pas disponibles.

Les taux de réhospitalisation sont peu décrits dans les études. Seules les deux essais américains PARTNER (35,39) décrivent ce critère et montrent d'une part, que le taux de réhospitalisation est réduit de façon significative pour les patients contre-indiqués à

la chirurgie conventionnelle bénéficiant de l'implantation d'une valve Edwards-SAPIEN® par rapport au traitement médical seul et, d'autre part, que le taux de réhospitalisation jusqu'à 1 an de suivi n'est pas significativement différent chez les patients à haut risque opératoire ayant bénéficié d'un RVA transcutané ou chirurgical. L'ensemble des études montre que lorsqu'une fuite aortique résiduelle sévère subsiste après l'implantation par voie transartérielle ou transapicale d'une bioprothèse valvulaire aortique, l'implantation par ces mêmes voies d'abord d'une seconde valve a été tentée (taux compris entre 0,5 % et 5 % selon les études). Il est cependant indispensable de souligner que cette pratique est une contre-indication reconnue au marquage CE des deux types de valve commercialisés.

b – Fonction valvulaire.

Toutes les données étudiées sont concordantes, et montrent que le RVA par voie transartérielle ou transapicale induit une augmentation significative de la surface aortique effective avec une réduction importante du gradient transvalvulaire. Ces résultats s'accompagnent d'une tendance à l'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, même si aucune analyse statistique ne permet de confirmer cette observation. Ces améliorations sont constatées dès la fin de la procédure, et sont maintenues jusqu'à 1 an de suivi (jusqu'à 2 ans pour deux études).

L'étude contrôlée PARTNER A (35), montre des résultats ETT post-implantation avec

des surfaces aortiques respectivement de 1,7 cm² et 1,9 cm² pour les valves de 23 et 26 mm. Ces résultats seraient stables dans le temps avec des suivis qui vont actuellement jusqu'à cinq ans pour une des premières patientes implantées. Aucune dysfonction valvulaire n'a été observée au cours du suivi dans les séries publiées. Sur les dernières séries, toutes réalisées sur des patients âgés et à très haut risque chirurgical, le taux de succès est supérieur à 95 % (44) la mortalité à un mois est de l'ordre de 10%, la survie à un an de 75% (65% par voie transapicale) avec une amélioration fonctionnelle notable de 1 à 2 classes de la NYHA.

Selon les études, l'insuffisance aortique globale après TAVI est indiquée, centrale ou paravalvulaire. De plus, il est à souligner que ce critère n'est pas systématiquement suivi pour tous les patients, et les effectifs ne sont pas toujours rapportés dans les essais. Cependant, toutes les études rapportent des fuites aortiques d'intensité légère à modérée suite à l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle ou transapicale. En outre, l'étude randomisée PARTNER A (35) montre une incidence de fuite paravalvulaire significativement supérieure après l'implantation d'une valve prothétique par voie transcutanée par rapport au remplacement chirurgical, ce résultat étant maintenu à 1 an de suivi. Les fuites aortiques paravalvulaires modérées ou sévères étaient plus fréquentes après TAVI qu'après remplacement chirurgical à 1 et 2 ans (7,0% vs. 1,9% à 1 an, et 6,9% vs. 0,9% à 2 ans; $P < 0,001$ pour les 2 comparaisons). Pour les 143 patients ayant eu une évaluation ETI à 2 ans après TAVI, les régurgitations aortiques paravalvulaires étaient inchangées dans 46,2% des patients,

étaient améliorées dans 31,5% et aggravée dans 22,4%. La présence d'une régurgitation aortique paravalvulaire ou mixte (moyenne, modérée ou sévère vs aucune ou minime) après TAVI était associée avec une augmentation de la mortalité tardive (RR, 2,11; 95% IC, 1,43 à 3,10; $P < 0,001$). L'effet de la fuite aortique sur la mortalité était proportionnel à la sévérité de la régurgitation. Mais, même une régurgitation aortique moyenne était associée à une augmentation de la mortalité tardive.

F – Indications de l'implantation valvulaire aortique.

Au stade actuel de développement de ces techniques d'implantation valvulaire aortique par cathétérisme, il importe de respecter les indications acceptées par une majorité. La procédure est réservée aux patients symptomatiques porteurs d'un rétrécissement aortique serré ($< 1 \text{ cm}^2$ et/ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) présentant une contre-indication opératoire ou considérés à très haut risque chirurgical (28).

Ces éléments sont en réalité difficiles à évaluer au cas par cas. Le risque opératoire peut être facilement approché par le calcul de scores pronostiques tels que l'Euroscore logistique (45) ou le score STS, principalement utilisé aux États-Unis, ceux-ci prennent en considération de nombreux facteurs cliniques et hémodynamiques tels que l'âge, la fonction ventriculaire et l'existence de maladies associées ou une chirurgie thoracique antérieure. En Europe, une valeur d'Euroscore logistique supérieure à 20 % (20 % de mortalité opératoire prévisible) est considérée comme la valeur minimale pour inclure

un patient dans les registres en cours. Ces scores reposent sur des éléments statistiques et n'ont en fait qu'une valeur limitée sur le plan individuel. Établis sur les bases de la chirurgie coronaire, il est admis qu'ils surestiment en général le risque chirurgical, notamment en ce qui concerne le RVA. Le simple bon sens clinique et l'avis partagé des cardiologues et chirurgiens, associés au désir exprimé des patients eux-mêmes et des familles, sont des éléments décisionnels importants, notamment chez les sujets âgés. L'âge en soi n'est aucunement une contre-indication à la chirurgie cardiaque chez les patients par ailleurs actifs et sans maladie associée sévère. L'espérance de vie doit en revanche être prise en considération dans l'indication des implantations transcutanées qui ne doivent pas s'inscrire dans un contexte d'acharnement thérapeutique.

Lorsque l'indication potentielle d'une valve aortique transcutanée est retenue, il faut encore s'assurer des possibilités techniques d'implantation et réaliser pour cela une évaluation clinique, radiologique et ETT complète. Les éléments recherchés concernent l'état de la valve aortique malade, l'importance et le type des calcifications valvulaires et aortiques, le diamètre de l'anneau aortique qui doit être compatible avec la taille des prothèses valvulaires (entre 18 et 27 mm pour la valve d'Edwards et entre 16 et 29 mm pour la CoreValve), et l'état de l'axe ilio-fémoral. La fonction ventriculaire gauche et l'existence d'autres atteintes valvulaires sont également évaluées. Ces informations sont obtenues par ETT et éventuellement ETO, par angiographie aortique et scanner. Les implantations par voie transfémorale nécessitent des diamètres vasculaires supérieurs à 6,5 mm, l'absence de tortuosités excessives, d'athérome trop important et de

calcifications massives sur les axes ilio-fémoraux. En cas d'accès vasculaire de mauvaise qualité, l'implantation d'une valve d'Edwards par voie transapicale représente une excellente alternative en dehors de rares cas où l'anesthésie générale est formellement contre-indiquée. Enfin, un cathétérisme cardiaque préalable est souhaitable afin de contrôler l'état des coronaires, un geste d'angioplastie pouvant s'avérer nécessaire avant implantation valvulaire, notamment en cas de sténoses coronaires ostiales.

Quant au choix du modèle de valve, il ne dépend à l'heure actuelle que de l'expérience acquise par les opérateurs avec les prothèses disponible au sein des institutions.

Les critères majeurs d'exclusion sont les suivants : un patient à faible risque chirurgical, une sténose non protégée du tronc commun gauche inaccessible à une intervention percutanée, une infection active, un saignement actif et une coagulopathie. Les patients avec un anneau aortique natif de taille > 29 mm, ou < 18 mm sont également couramment exclus. Les patients avec une valve aortique bicuspide sont souvent recusés en raison du risque de mauvais déploiement des SV.

G – Limites actuelles de l'implantation des SV aortiques.

Il existe un réel engouement médical, mais aussi économique, pour les nouvelles procédures valvulaires percutanées, lequel ne doit pas nous faire oublier notre priorité médicale : assurer, en l'état actuel de la science, un traitement fiable et optimal au patient. Malheureusement, leur fiabilité à moyen et long terme n'a pas encore été

réellement prouvée, même si quelques milliers de patients ont pu profiter de la procédure.

La chirurgie, en matière de RVA simple, a de très bons résultats. La mortalité hospitalière globale (dans les 30 jours) se situe entre 2 et 5 % (46). La mortalité hospitalière des patients opérés de plus de 80 ans d'un rétrécissement aortique calcifié avoisine les 8 à 9 % selon les séries (8,25). Les résultats du remplacement valvulaire chirurgical pour des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG < 35 %) sont globalement bons, au prix d'une mortalité opératoire acceptable (47,48). Les causes principales de décès postopératoire précoce après un RVA sont la défaillance cardiaque ou l'infarctus (58 %), une complication hémorragique (11 %), l'infection (7 %), un trouble du rythme (5 %) et un accident vasculaire cérébral (4 %) (46). L'incidence de fuites paravalvulaires est de 0,2 à 0,5 % (47). La survie à dix ans d'un RVA chirurgical oscille entre 60 et 70 %. Les causes de décès tardifs sont principalement la défaillance cardiaque ou la mort subite (42–83 %), l'hémorragie (4 %), l'infection (5 %), les causes thromboemboliques (6 %) (46,49).

La plupart des patients opérés d'un RVA sont notablement améliorés et conservent au fil du temps cette amélioration de leur symptomatologie. Ainsi, 96 % des patients opérés appartiennent à la classe fonctionnelle I ou II de la NYHA six ans après leur intervention (50).

De nombreuses questions restent en suspens à ce jour concernant le remplacement valvulaire percutané (néo-intimalisation, calcification, thrombogénécité, migration tardive, suivis à moyen et long terme etc.). Notre enthousiasme collectif pour ces nouvelles techniques ne doit pas nous faire oublier la nécessité de leur évaluation rigoureuse et scientifique. A savoir par des essais prospectifs contrôlés, tels que l'ont récemment recommandé aux États-Unis la Society of Thoracic Surgeons (STS), l'American Association for Thoracic surgery (AATS), et la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) (51).

Il existe de nombreux problèmes techniques à résoudre pour parvenir au SV optimal utilisable en clinique humaine.

Les vaisseaux abordés doivent être de gros calibre du fait des cathéters utilisés (diamètre supérieur à 16 Fr). Cet abord est variable selon les équipes, mais comporte ses complications propres (plaie, dissection, ischémie, hémorragie...). L'approche de la valve aortique peut être faite de manière rétrograde, via l'artère fémorale, ou antérograde, via la veine fémorale et une voie trans-septale. Les diamètres importants des cathéters utilisés peuvent aussi freiner l'usage de telles procédures. L'approche antérograde, transapicale, avec un abord chirurgical est une alternative largement utilisée dans ces cas là.

Le stent doit assurer un ancrage fiable sans léser l'aorte. De « design » approprié, parfois armé de crochets (52,53), il ne doit pas migrer après implantation. Cette

complication gravissime a déjà été rapportée (54,55).

L'appareil mitral (grande valve) peut aussi être lésé lors d'un RVA du fait de sa proximité avec la valve aortique (54).

Les contraintes anatomiques sont nombreuses pour l'implantation en position aortique comparativement à l'implantation au niveau de la valve pulmonaire. Il y a d'abord un risque d'embolisation dû à la pression systémique plus élevée dans la circulation systémique. Il y a également un risque d'occlusion coronaire due à la proximité des ostia coronaires (2,15,56). L'obstruction coronaire peut être occasionnée par le stent lui-même, ou par la valve native refoulée entre le stent et la paroi aortique. Bonhoeffer et al. ont rapporté, pour éviter cette complication dramatique, un nouveau système d'implantation, composé de 2 stents permettant d'orienter correctement la valve avant de l'implanter (55).

Des fuites aortiques paraprothétiques ont été rapportées dans une majorité des cas de RVA percutané publiés par Cribier (17), sans doute du fait d'une expansion insuffisante de la SV, gênée par la présence de la valve native calcifiée laissée en place. L'usage d'un stent auto-expansible en nitinol pourrait, pour certains, réduire cette complication en s'adaptant mieux à une structure anatomique non strictement tubulaire.

L'expansion et la dilatation par ballon d'un orifice aortique calcifié avant implantation d'une SV peuvent générer la migration de calcifications dans la circulation sanguine

(57). Certains auteurs ont rapporté des dilatations légèrement supérieures au diamètre choisi pour éviter toute migration par majoration de la force radiaire (56,57). Une expansion trop importante pourrait toutefois être traumatisante pour ces tissus fragiles et calcifiés, déformer sensiblement les ostia coronaires et diminuer ainsi, même sans véritable obstruction mécanique, leur flux sanguin.

De nouvelles approches sont à l'étude pour répondre à ces principaux obstacles techniques : ablation transluminale de la valve native et de ses calcifications (56,58), utilisation de filtres pour récupérer les embolies éventuels (56), nouveaux systèmes permettant un repositionnement de la SV si la position d'implantation est inadéquate (59).

L'implantation peut s'accompagner d'une défaillance circulatoire brutale du fait de l'interruption du flux sanguin lors de l'expansion du SV (17), un support hémodynamique temporaire peut être utile lors de telles procédures chez ces malades graves et inopérables.

La confection d'une valve percutanée nécessite un attachement optimal de la valve au stent. La valve doit rester compétente malgré sa compression pour passer dans un cathéter, puis sa réexpansion brutale lors de l'implantation. Seules des valves biologiques, donc avec une longévité limitée, suturées dans un stent auto-expansible ou expansible avec un ballon ont été étudiées. Elles ont prouvé leur intérêt après

implantation chirurgicale. Par contre, dans le cas de l'implantation percutanée, les effets potentiels de la procédure (compression et dilatation au ballon de la SV), sur les feuillets valvulaires ne sont pas connus et n'ont jamais été étudiés. Ils peuvent altérer la durabilité de la SV. À ce jour, il n'existe pas de valve mécanique implantable de manière percutanée, même si des travaux expérimentaux ont été rapportés (60).

Une importante question non résolue reste néanmoins la durabilité de ces valves, un élément naturellement fondamental. Le plus long suivi est actuellement de cinq ans avec la valve d'Edwards, mais la plupart des patients n'ont pas encore franchi le seuil des trois ans d'évolution. La durabilité de ces bioprothèses devrait être de façon optimale comparable aux bioprothèses chirurgicales avant que l'on puisse envisager une éventuelle extension des indications. Cette durabilité dépendra des propriétés mécaniques des modèles proposés, des capacités d'expansion circulaire du stent au sein des calcifications valvulaires, et du traitement appliqué à la protection du péricarde valvulaire contre la calcification.

III – L'IMPLANTATION VALVULAIRE PULMONAIRE PERCUTANÉE.

A – Introduction.

L'insuffisance pulmonaire (IP) est une valvulopathie rare, observée essentiellement après correction complète d'une Tétralogie de Fallot (T4F) ou après valvuloplastie (percutanée ou chirurgicale) d'une sténose pulmonaire (61). Longtemps considérée comme bénigne, le suivi à long terme des patients opérés d'une T4F a montré qu'une régurgitation importante était responsable d'une dilatation et d'une dysfonction ventriculaire droite, d'une diminution des performances à l'effort (62), de tachycardie ventriculaire et de mort subite (63). Le RVP s'avère nécessaire chez environ 15 % des patients (64). Celui-ci est suivi d'une amélioration fonctionnelle (65) et des capacités d'exercice (66), d'une réduction de la dilatation (67) et d'une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire droite (68) ainsi que d'une réduction des arythmies (69).

Le RVP, bien que rare en comparaison des autres remplacements valvulaires, sera probablement plus fréquent à l'avenir du fait d'une longévité accrue des patients opérés d'une T4F ainsi que d'une meilleure connaissance des effets délétères de l'IP chronique (70). Bien que la mortalité péri-opératoire soit faible (inférieure à 5%) (71) et la survie à moyen terme excellente (85-95% à 10 ans) (60,69,71), le problème est celui de la nécessité d'une ré-intervention du fait d'une détérioration structurelle des substituts

valvulaires employés, habituellement des bioprothèses ou des homogreffes pulmonaires (72).

Pour des raisons anatomiques évidentes, le RVP se prête bien à une technique percutanée. Par un abord veineux fémoral (percutané ou chirurgical), le trajet jusqu'à l'infundibulum pulmonaire est sans tortuosité, dans le sens antérograde du flux. De plus, l'occlusion temporaire du tronc de l'artère pulmonaire (AP) (par un ballon de dilatation) est bien tolérée sur le plan hémodynamique. Il n'y a pas de danger « anatomique » permanent, à l'inverse de la position aortique où l'opérateur est hanté par le risque d'occlusion d'un ostium coronaire.

En 2000, Bonhoeffer et coll. rapportaient, chez le mouton, la mise en place par voie percutanée d'une valve jugulaire bovine en position pulmonaire (73). La première implantation humaine de ce type de valve a été effectuée la même année (1). Ce nouvel outil thérapeutique des affections de la valve pulmonaire (essentiellement l'IP après correction d'une T4F), a été évalué (74). Il a prouvé son intérêt, sa faisabilité, son efficacité, ainsi que ses bons résultats, à court et moyen terme (75-78). Aucune expérience à long-terme n'est actuellement disponible compte tenu du caractère récent du procédé.

Si le taux de réussite primaire est important (79), la technique actuelle comporte de sérieuses limites ou inconnues, liées essentiellement à la taille de la voie pulmonaire et des SV disponibles (voir chapitre ci dessous).

À côté de cette approche percutanée, d'autres auteurs ont proposé une approche chirurgicale, moins invasive (80). Elle consiste à mettre en place, dans le tronc de l'AP, une SV, via une petite ventriculotomie droite, effectuée au centre d'une bourse. L'intervention nécessite une courte thoracotomie gauche ou une sternotomie et ne requiert pas l'usage d'une CEC. Bien que permettant l'emploi de valves de grand diamètre, cette procédure reste un acte invasif. Sa place à côté de l'intervention classique reste à déterminer.

B – Historique (7).

1 – L'implantation valvulaire pulmonaire percutanée chez l'animal.

Bonhoeffer et al rapportèrent en 2000 leurs travaux sur le remplacement valvulaire percutané de la valve pulmonaire. Sur un modèle animal (11 moutons), ils établirent la faisabilité d'une telle procédure (74). La valve fut implantée chez sept moutons et était parfaitement fonctionnelle chez cinq animaux à deux mois de l'implantation. La valve testée était un segment de veine jugulaire valvée bovine (Contegra®, Medtronic Inc.) montée sur un stent en platine, l'expansion de ce dernier s'effectuant avec un ballon. Cribier et al. implantèrent en position aortique et pulmonaire 22 moutons avec une valve en polyuréthane montée dans un stent en acier non auto-expansible (54). D'autres auteurs ont encore publié des travaux similaires sur modèle animal et établi la faisabilité de ces procédures (52,57,59). À notre connaissance, aucun résultat à long terme n'a été

rapporté à ce jour.

Boudjemline et al. rapportèrent en 2005 un travail portant sur l'implantation transventriculaire d'une SV en position pulmonaire chez la brebis (81). Ils démontrèrent la faisabilité de l'implantation par une approche hybride, à cœur battant sans CEC, même quand la voie pulmonaire excède 22mm de diamètre.

2 – L'implantation valvulaire percutanée chez l'homme.

En octobre 2000, Bonhoeffer et al rapportèrent le premier remplacement percutané de la valve pulmonaire chez l'homme (1). Un jeune garçon de 12 ans bénéficia de cette procédure, après de multiples interventions chirurgicales pour une cardiopathie congénitale. Un conduit portant une valve aortique porcine et placé à l'âge de quatre ans en position pulmonaire était devenu sténosant et fuyant. Un segment de veine jugulaire valvée bovine (Contegra®, Medtronic Inc.) de 18 mm de diamètre fixée dans un stent en platine fut implanté en position orthotopique via la veine fémorale, à travers un introducteur de 18 Fr.

L'implantation transventriculaire a été utilisée pour la première fois en pratique clinique par Berdat et Carrel (82). Quatre enfants ont bénéficié d'une implantation transventriculaire de la SV « Shelhigh injectable porcine pulmonic valve » montée sur un stent auto-expansible. Cette technique a permis le positionnement et le largage de la

SV en position pulmonaire avec succès. Mais, un des patients a nécessité une ré-intervention chirurgicale 2 mois après, à cause de la migration de la SV avec une obstruction pulmonaire sévère. Une technique similaire d'implantation a été rapportée avec succès chez 6 patients, mais encore une fois, 1 patient avec une énorme voie d'éjection du VD a nécessité l'implantation chirurgicale d'une homogreffe 2 jours après, à cause d'une fuite paravalvulaire significative.

Il y a actuellement un intense intérêt pour la technologie des valves percutanées et de multiples dispositifs, sont à des stades variables de développement chez l'animal et l'homme.

C – Dispositifs actuels.

1 – La stent-valve.

a – La SV pulmonaire Melody® (Medtronic, Minneapolis, MN).

La première SV dédiée spécifiquement à l'implantation valvulaire pulmonaire percutanée (IVP), à avoir eu le marquage CE, est la valve Melody® (Medtronic, Minneapolis, MN). Elle comporte un stent en platine-iridium à l'intérieur duquel est fixé un segment valvé d'une veine jugulaire bovine (80). L'indication principale de la valve Melody® est l'IP. Elle est sertie manuellement sur un cathéter « balloon-in-balloon » (BIB), et déployée après rétraction d'une gaine protectrice. Sa mise en place nécessite un introducteur de 22 Fr.

Les herbivores, en particulier les bovins, ont un appareil valvulaire développé au niveau de leurs veines jugulaires qui permet le remplissage des cavités cardiaques droites. Ces animaux ont une valve native dans leurs veines jugulaires, ce qui permet d'éviter la stase dans le retour veineux. Ceci est important, étant donné la longue position déclive de la tête durant l'alimentation. Après avoir testé différents types de valves, la valve jugulaire bovine a été choisie.

Après plusieurs tests expérimentaux, elle a été utilisée en pratique chirurgicale, depuis la fin des années 1990, en tant que conduit valvé « tube Venpro », pour rétablir

chirurgicalement la continuité entre le VD et l'AP (Contegra®, Medtronic Inc). Elle est devenue d'utilisation courante parce que ses feuillets sont extrêmement minces et mobiles, mais également parce que leur mise en place chirurgicale est aisée, ne nécessitant pas l'adjonction d'autres tissus comme c'était le cas avec les substituts utilisés jusque là. Les résultats préliminaires sont excellents avec un taux de ré-intervention identique à celui des homogreffes dont la disponibilité fait cruellement défaut en France (83).

La structure et les propriétés intrinsèques de cette valve permettent de la comprimer puis de la réexpandre par inflation d'un ballon à son diamètre d'origine sans « dommage ». Celles ci sont des caractéristiques fondamentales pour l'implantation percutanée. Les feuillets sont très mobiles, fins et redondants, permettant même une expansion à un diamètre supérieur à la taille d'origine. Les tests in-vitro ont démontré qu'une valve de 18-mm peut être dilatée à 22-24 mm avec une régurgitation minimale. Ces valves sont facilement disponibles, biocompatibles et peuvent être suturées sur un stent. Elles ont une structure leur permettant de fonctionner à différents diamètres et dans différentes conformations géométriques. Leur profil permet une insertion par voie intravasculaire après compression. Elles ne perdent pas leurs propriétés après compression et réexpansion au lieu d'implantation. De plus, la valve de veine jugulaire de bœuf est capable de supporter, in vitro, des pressions de « régurgitation » supérieures à 100 mmHg. Ces propriétés en font une valve de choix pour une implantation non chirurgicale.

En dépit de ses excellentes propriétés intrinsèques, l'épaisseur de la paroi veineuse est trop importante pour lui permettre d'être insérée par voie percutanée. Fort heureusement, la paroi veineuse peut être réduite suffisamment sans interférer avec la fonction de la valve. Par conséquent, l'étape initiale de préparation de la valve consiste à réduire la paroi veineuse en enlevant le tissu adventiciel inutile. Le tube valvé ainsi préparé (Figure 10) est alors suturé dans un stent vasculaire (CP®, Numed Inc). Ce stent est fait d'un alliage d'iridium et de platine lui conférant ces propriétés de malléabilité permettant la compression et la réexpansion sans risque de fracture des mailles. Le diamètre de la SV montée dans le système de largage n'excède pas 18 Fr, permettant son implantation chez l'enfant de plus de 30 kg. Une fois préparée, la prothèse est stérilisée et fixée à l'aide de glutaraldéhyde.

L'introduction de la technologie des SV a largement bénéficié des récents développements concernant les stents couverts. La possibilité d'ajouter une collerette interne au stent, a permis le traitement de lésions auparavant difficiles pour la chirurgie. Cependant, ceci a induit une augmentation de la taille de l'introducteur. Grâce à cette expérience, il a été décidé de rajouter une collerette de tissu à l'intérieur du stent comme dans une valve cardiaque.

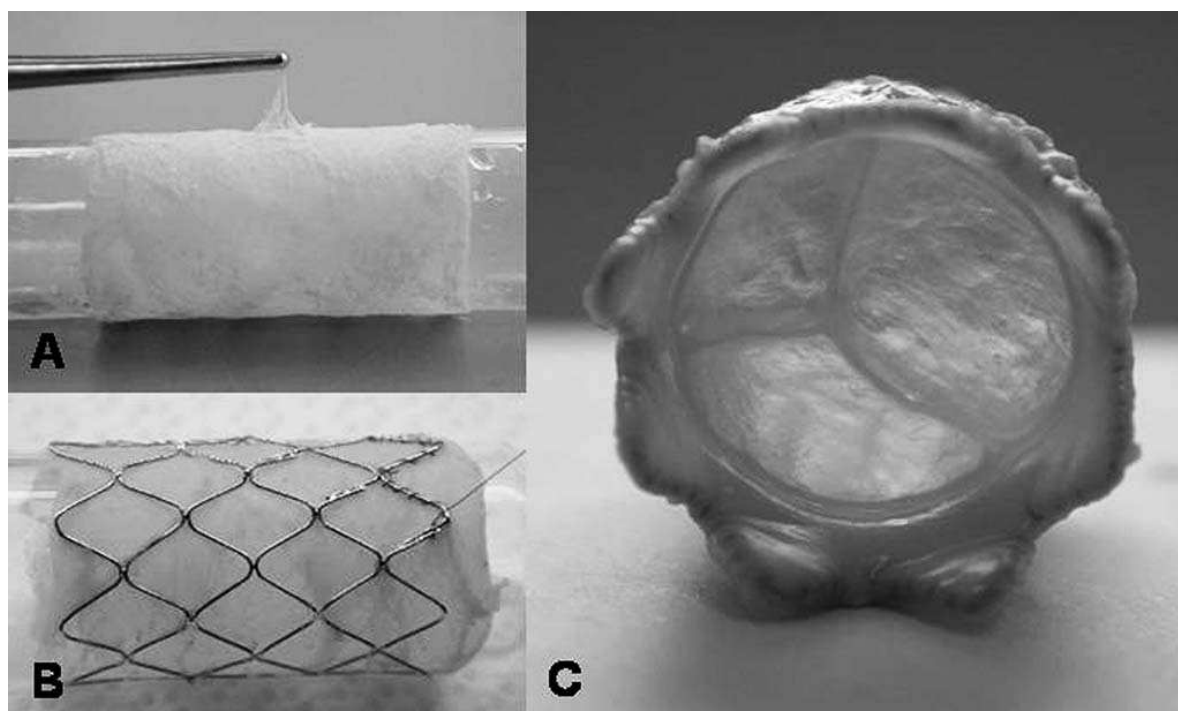


Figure 10 : A. Préparation de la SV Melody®. La première étape consiste à réduire l'épaisseur de la paroi veineuse. B. Une fois disséqué, le conduit valvé est suturé sur un stent en platine. C. SV vue de face (84).

b – La prothèse Edwards-SAPIEN (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, CA, USA).

Le dispositif Edwards consiste en une bioprothèse, la SV Edwards-SAPIEN (auparavant Cribier–Edwards), un cathéter à ballonnet, un cathéter retro-flex et un outil de compression (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, CA, USA), (Figure 1, 2 et 3). Cette valve était destinée à une implantation en position aortique sous-coronaire utilisant les calcifications de la valve native pour ancrer le stent.

La dernière génération de cette SV, la SAPIEN XT, est faite de 3 feuillets de péricarde bovin (Figure 4). Le stent originel mesurait 14,5 mm de long et était dessiné pour une expansion maximale de 23 mm de diamètre. Etant donné la variabilité de taille de l'anneau aortique et de l'importante fréquence de fuite para-prothétique, un stent plus large de 26 mm de diamètre et de 16 mm de long l'a remplacé. La prothèse Sapien existe actuellement, en 3 tailles, 23, 26 et 29mm, nécessitant un introducteur « esheath » de taille 16, 18 et 20 Fr.

Actuellement, elle est implantée en pratique clinique en position pulmonaire. Les essais cliniques réalisés, ont démontré la faisabilité de son implantation en position pulmonaire. Les résultats, entre les mains de praticiens expérimentés, étant identiques à ceux de la SV Melody®. Son intérêt tien particulièrement à sa disponibilité en de grandes tailles (> 22mm). Elle est ainsi implantée dans de plus large voie pulmonaires que celles de la SV Melody®. Les essais réalisés in vitro ont prédit une durabilité de la prothèse qui serait de plus de 10 ans.

c – La prothèse Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve NR4000-PA MIS (Shelhigh Inc, Union, NJ).

La SV « Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve », est une évolution de la « Shelhigh Pulmonic Valved No-React-treated » (Conduit NR4000-PA) (82). Elle consiste en une valve pulmonaire porcine montée dans un stent auto-expansible couvert par du péricarde bovin traité (Figure 11, A et B). Elle était disponible en des tailles comprises entre 17 to 29mm.

Pour la préparation pré-injection, la valve choisie est délicatement comprimée avec une boucle, puis glissée dans le barillet du trocart de largage (Figure 11, C). Ensuite, on sécurise l'extrémité de l'introducteur sur le barillet (Figure 11, D).

Après héparinisation (Liquemin, Roche Pharma Inc., Reinach, Switzerland; 70 IU/kg body weight), le trocart de largage est introduit à travers une petite incision faite dans les bourses d'hémostase au niveau de l'infundibulum pulmonaire. Le barillet est poussé dans l'introducteur dans le tronc de l'AP. Sous contrôle digital, la valve est éjectée du barillet, alors que le trocart du système de largage est retiré délicatement. Après son déploiement, la valve est fixée avec plusieurs sutures trans-murales placées à ces deux extrémités. Après évaluation de la fonction valvulaire, le thorax est fermé comme d'habitude.

Deux courtes études cliniques ont été rapportées avec cette SV. Elles ont prouvé la

faisabilité et la simplicité de la technique, avec de bons résultats à court terme. Depuis, aucune étude portant sur cette SV, avec une plus large population et un suivi plus long n'a été rapportée.

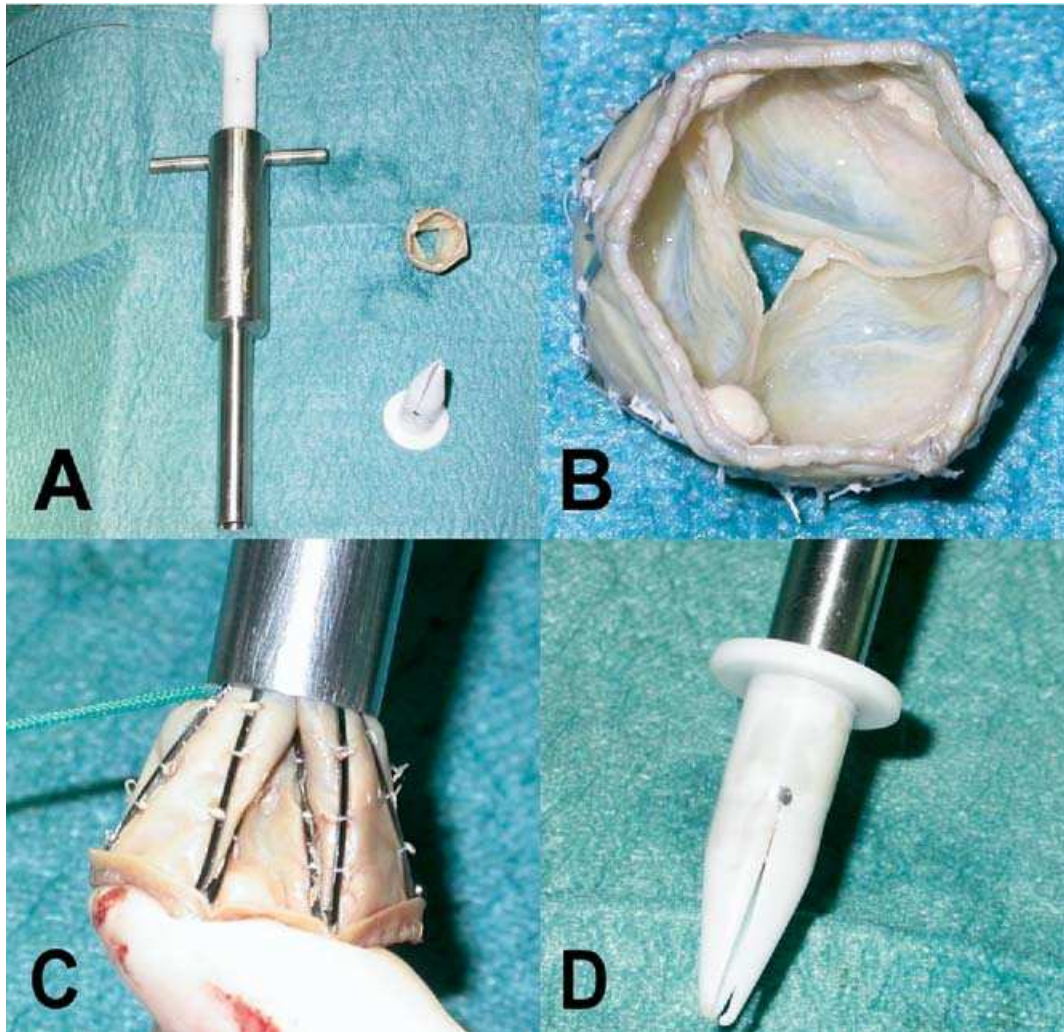


Figure 11 : A Le dispositif « Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve device system ». B Vue détaillée de la SV pulmonaire Shelhigh. C La SV est comprimée délicatement puis glissée dans le barillet du trocart de largage. D Le barillet avec la SV chargée et le bout d'insertion monté (82).

2 – Le système de largage de la SV Melody®.

L'« Ensemble Transcatheter Valve Delivery System » est utilisé avec la SV pulmonaire Melody® pour implanter une valve fonctionnelle dans un conduit dysfonctionnant.

a – L'introducteur.

Tout introducteur comporte 2 parties, l'une amovible (le dilateur) et l'autre restant en place (l'introducteur proprement dit). Les introducteurs diffèrent les uns des autres selon leur profil (diamètre), leur longueur, leur souplesse et leur revêtement externe et interne. Un système de purge est intégré. La compagnie Medtronic n'a pas développé d'introducteur spécifique. Elle recommande l'usage de 2 types d'introducteur de 18 à 22 Fr, celui de Cook® et celui de Saint Jude®.

b – L'outil de compression (ou sertisseur)

Le chargement de la prothèse Melody® nécessite des outils spécifiques, dit mandrins, pour un sertissage manuel délicat et symétrique (il n'y a pas de sertisseur à proprement parlé).

c - Le cathéter de largage

Un système de largage spécifique pour la SV Melody®, a été développé parallèlement à la bioprothèse. L'ensemble du système de largage, de 90 cm de long, est un cathéter à

double ballon de dilatation, avec un introducteur de 15 Fr et de 90cm de long Le ballon existe en 3 tailles : 18, 20 et 22 mm de diamètre externe.

L'extrémité est de 4cm de long approximativement, avec une forme conique pour une introduction plus facile dans la peau et une meilleure navigation vers le site de largage. Un système de purge est intégré au cathéter. Au niveau proximal, 3 extensions sont présentes : une lumière pour l'inflation de ballon interne, une lumière pour l'inflation du ballon externe et une lumière pour le guide métallique. Le cathéter est compatible avec un guide 0,035.

Lors de sa préparation, la SV est délicatement sertie manuellement sur le ballon externe du système de largage puis recouverte par une gaine en plastique (PTFE) (Figure 12). Le diamètre extérieur du dispositif prêt à l'emploi avoisine les 6 millimètres (18 Fr) rendant son utilisation impossible chez les enfants pesant moins de 25 kilogrammes. Le système est ensuite inséré dans un introducteur spécifique 18 Fr (NuMed, NY, USA; Arrow, PA, USA).

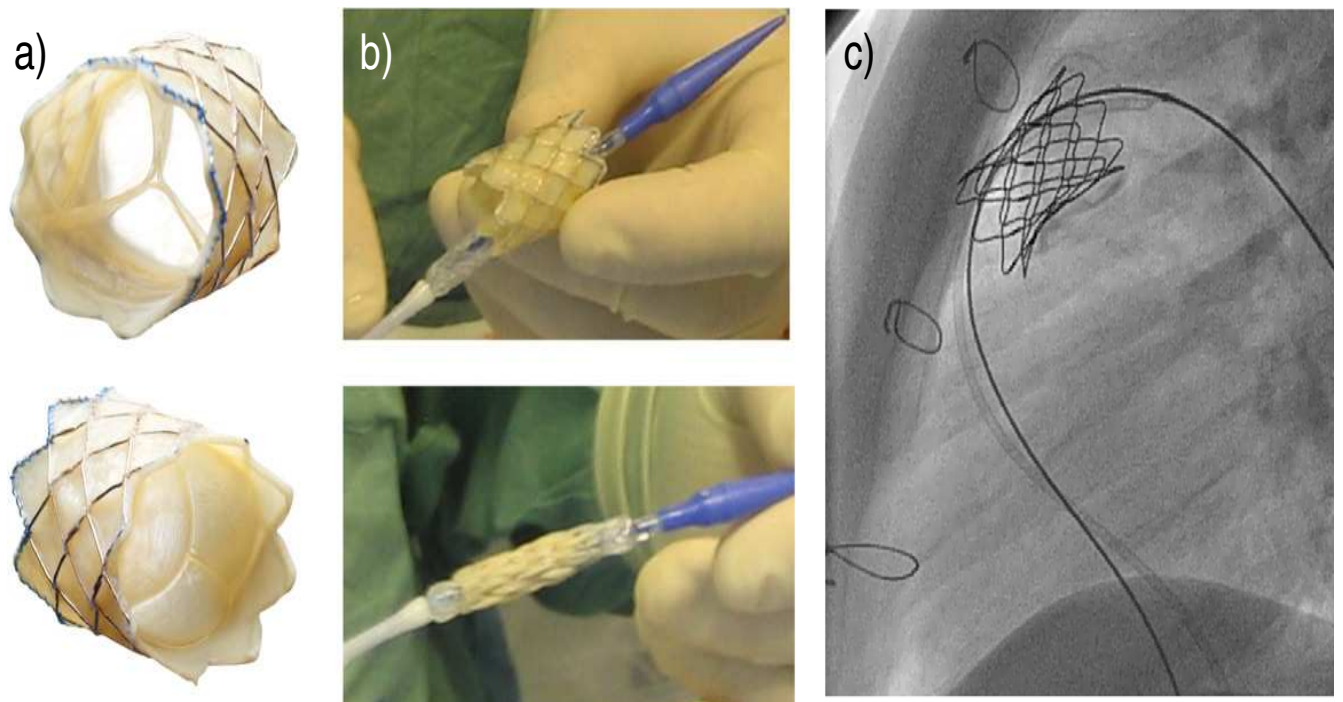


Figure 12 : (a) SV pulmonaire percutanée Melody®. (b) SV montée sur le cathéter à ballonnet, puis réduit avant l'insertion cutanée. (c) Angiographie de la RVOT après implantation de la SV (85).

D – Procédures d'implantation en position pulmonaire.

1 – Mesures générales.

Le bilan préimplantatoire comporte, une ETT de base, un cathétérisme du cœur droit, une angiographie, un angioscanner et/ou une angio-IRM pulmonaire et VD. Il est possible alors, de déterminer l'existence et la sévérité d'une sténose pulmonaire ou d'une fuite pulmonaire, le diamètre de la voie pulmonaire et la fonction ventriculaire droite. L'angiographie pulmonaire permet d'anticiper la meilleure incidence pour l'IVP. Cette vue doit montrer, très clairement, la voie pulmonaire.

Ces examens sont nécessaires pour préciser le retentissement ventriculaire droit de la valvulopathie. Il permettent une caractérisation anatomique de la voie d'éjection ventriculaire droite, ce qui aura un impact sur la procédure elle-même (choix de la voie d'abord, choix du diamètre de prothèse à implanter, positionnement).

Toute procédure comporte un traitement antiagrégant. Celui-ci est débuté au moins 24 heures avant l'intervention. Il comporte, du Clopidogrel (300 mg) et de l'acide acétylsalicylique (160 mg). Cette bithérapie est maintenue pendant 1 mois. Au delà, le Clopidogrel est habituellement arrêté. Le jour de la procédure, une antibioprophylaxie encadre le geste.

L'intervention est pratiquée soit en salle de cathétérisme, au bloc opératoire, ou

idéalement, dans une salle hybride. Elle est pratiquée, soit sous anesthésie locale, soit sous anesthésie générale.

La fluoroscopie et la cinéangiographie sont la clé de l'imagerie durant la procédure de déploiement de la SV. L'échocardiographie intracardiaque a été utilisée dans certains cas (86,87), avec une bonne étude anatomique et physiologique pour guider l'implantation valvulaire pulmonaire.

2 – Voies d'abord.

Il y a 3 approches pour l'implantation du dispositif. Une approche percutanée antérograde, transfémorale. La seconde approche, est une voie d'implantation hybride, transventriculaire. Une dernière voie d'abord rétrograde transartérielle pulmonaire a été décrite auparavant. Les deux dernières voies nécessitent un abord chirurgical par thoracotomie.

Une étude angiographique de la voie pulmonaire droite, avec évaluation hémodynamique des pressions des cavités droites est réalisée afin d'identifier le siège et l'extension de l'obstruction ou la sévérité de la régurgitation. Après le sertissage de la SV sur le système de largage, le dispositif contenant la valve est inséré par voie percutanée ou après un abord chirurgical et avancé dans l'AP sur un guide rigide préalablement mis en place.

a – Approche antérograde transfémorale.

Cette voie d'abord a l'avantage d'être entièrement percutanée, d'accès périphérique peu invasif. Elle peut également être réalisée sous anesthésie locale avec une légère sédation. Les différentes étapes de la procédure sont similaires à celles utilisées pour tout autre cathétérisme interventionnel.

Le cathétérisme cardiaque est réalisé via une ponction percutanée de la veine fémorale droite, pour une implantation antérograde à travers les cavités droites. En cas d'occlusion des veines fémorales, la veine jugulaire interne droite peut être utilisée.

Le cathétérisme hémodynamique du cœur droit est réalisé avec une Judkins Right® (JR) 3,5 ou tout autre cathéter à extrémité incurvée. Pour la traversée de la valve tricuspide, un cathéter JR à courbure convexe avec une loop atriale droite évite d'accrocher l'extrémité du cathéter dans les cordages tendineux de la valve. Chez les adultes avec une sévère dilatation de l'oreillette droite et du VD et une insuffisance tricuspide significative, la traversée de la tricuspide peut être particulièrement difficile. Dès que la valve tricuspide est traversée, on peut accéder à la voie d'éjection du VD avec un cathéter à ballonnet ou un guide métallique hydrophile 0,035 (Terumo®) pour atteindre une bonne position distale à l'intérieure de l'APD ou l'APG.

Le guide souple est ensuite remplacé par un guide rigide. L'introducteur est ensuite mis en place. Une héparinothérapie systémique est instituée.

L'artère fémorale est également ponctionnée pour un monitoring artériel et une angiographie coronaire simultanée pour surveiller la survenue d'une éventuelle compression coronaire par le dispositif nouvellement implanté.

Le guide étant en place, on utilise un cathéter angiographique Multitrack™ (NuMED Inc) monté sur le guide rigide. L'extrémité rigide du guide Terumo® peut être utilisée afin d'apporter de la résistance au cathéter au cours de la traversée de voies pulmonaires tortueuses et sténosantes. Ce cathéter très performant, permet une étude hémodynamique, la mesure des gradients et de réaliser l'angiographie pulmonaire. Cette dernière, réalisée dans la voie d'éjection du VD, montre l'anatomie des branches pulmonaires, à la recherche de toute obstruction distale. Les projections sont choisies en fonction de la morphologie de la voie d'éjection VD. Une angiographie aortique est ensuite réalisée. Il est difficile de juger de la distance réelle entre la voie pulmonaire et une artère coronaire, ainsi que de prédire le déplacement des parois du conduit et des tissus autour quand le stent est implanté ou dilaté à son diamètre final. Une inflation simultanée du ballon dans la voie d'éjection du VD avec injection simultanée dans la racine aortique ou dans l'artère coronaire, peut tenter de mettre en évidence une compression coronaire.

b – Approche antérograde transventriculaire.

Cette voie est indiquée chez les patients avec une voie d'éjection pulmonaire très dilatée calcifiée, voire anévrysmale. Elle est également indiquée en cas d'impossibilité d'un accès

vasculaire périphérique. Généralement, une anesthésie générale et une ventilation mécanique sont nécessaires. Elle est donc contre-indiquée chez certains patients avec une insuffisance respiratoire sévère où en cas de contre-indication de l'anesthésie générale.

La voie transventriculaire est réalisée sous anesthésie générale dans un bloc opératoire de chirurgie cardiaque disposant d'un amplificateur de brillance radiologique de bonne qualité, au mieux dans de véritables salles « hybrides ».

La faisabilité de la voie transventriculaire pour l'implantation d'une SV a été tout d'abord démontrée dans un modèle animal (81,88). La valve pulmonaire est abordée de façon antérograde à partir de l'infundibulum pulmonaire après sternotomie ou un abord sous-xiphoïdien, voire une thoracotomie latérale gauche. La technique est simple étant donné la proximité de la valve pulmonaire par rapport à l'orifice d'entrée. Une double bourse (en général au prolène 2/0 sur pledgets) est réalisée. Dans cette approche, plusieurs SV ont été utilisées (Melody®, Sheilhigh®...), sous contrôle direct de la vue. Après ponction du VD, la SV est dirigée dans la valve native sous contrôle manuel, guidage ETO et fluoroscopie. L'introducteur est mis en place dans la cavité ventriculaire. Les étapes sont les mêmes (franchissement de la valve par un guide rigide avancé jusqu'à l'AP gauche, pré-dilatation au ballonnet puis largage de la valve).

Un cerclage du tronc de l'AP, ainsi qu'une fixation de la SV par des sutures externes peuvent être réalisés afin d'assurer un meilleur encrage de la SV.

3 – Choix de la Prothèse.

La sélection de la prothèse à implanter repose essentiellement sur les dimensions de la voie d'éjection VD-AP. Celles-ci ont été déterminées au cours des examens d'imagerie effectués avant la procédure. Elles sont confirmées par l'analyse par angiographie de la voie pulmonaire en per-procédure. Une épreuve au ballon, par inflation d'un ballon de 24 mm (AGA Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota), afin de déterminer la possibilité de l'IVP de la SV Melody®, complète cette analyse. La longueur du conduit VD-AP adaptée, doit être assez loin de la bifurcation pulmonaire (la SV Melody® est montée sur un stent 34 mm 8 zig CP qui se raccourci de 13,5% (28,8 mm) à l'inflation du ballon 18mm et de 26% (24,6 mm) à l'inflation du ballon 22 mm).

Récemment, Garay et al. ont rapporté l'utilisation d'une autre SV percutanée pour l'IVP, la SV Edwards-SAPIEN®, chez un patient ayant une dysfonction d'homogreffe (89). A l'origine, elle n'était pas destinée à l'utilisation chez les patients ayant subi une reconstruction de la voie VD-AP par un patch trans-annulaire. Il n'en demeure pas moins qu'avec l'avènement du pre-stenting cela est devenu possible, surtout avec la SV Edwards, dont le diamètre permet l'implantation dans des cas de large voie pulmonaire ($\geq 22\text{mm}$).

Cette SV est actuellement en essais clinique aux Etats Unis, et les patients peuvent être éligibles à son implantation, à condition de remplir certains critères d'inclusion et

d'exclusion. Elle a la particularité d'avoir été implantée dans des voies pulmonaire dépassant la limite des 22mm instaurée pour la SV Melody®. L'avènement très récent de la taille 29mm, va permettre de l'utiliser pour des voies VD-AP encore plus large, permettant d'élargir les indications aux patients ayant une voie pulmonaire dilatée (>22mm), ainsi que pour les correction chirurgicales trans-annulaires.

4 – Franchissement dilatation et pré-stenting.

L'abord veineux est graduellement dilaté avec des dilateurs allant de 14 Fr à 22 Fr, afin de faciliter l'introduction du cathéter de largage. Une petite incision cutanée permet de faciliter le passage cutané et sous-cutané.

Le système de largage est avancé, sous contrôle radioscopique, le long du guide rigide.

Cette étape doit confirmer qu'un conduit sténotique est dilatable, de façon à atteindre un diamètre effectif réduisant le gradient au minimum. Elle doit également assurer de la capacité du conduit, pré-dilaté ou pas, de permettre un ancrage de la SV sans embolisation. Une pré-dilatation du conduit VD-AP n'est pas toujours obligatoire. Elle peut être nécessaire quand il est difficile d'introduire un large cathéter de largage dans le plus petit diamètre du conduit. Cette manœuvre diminue aussi le risque de malposition du stent.

Chez les patients sans sténose significative, un ballon de mesure (comme le PTS sizing

balloon NuMED Inc) peut être utilisé pour confirmer la compliance et le diamètre de la voie VD-AP. Si le ballon se dilate facilement à 22mm ou plus à faible pression, la zone d'implantation ne permet pas l'ancrage du stent.

Des fractures de stent ont été rapportées en cathétérisme interventionnel pour les conduits sténosants. Khambadkone a rapporté une incidence de 21% au début de son expérience (90). L'absence de calcification, les voies d'éjections sans tube VD-AP, et la présence d'un recoil après pré-dilatation, sont des facteurs de risque de fracture de stent. Afin de réduire ce risque, le pré-stenting du conduit VD-AP avec un stent métallique avant l'implantation de la SV, est actuellement largement accepté et utilisé de façon routinière par la plupart des praticiens dans le monde. Le principe de pré-stenting est de réduire le stress de compression sur la SV avec l'intention de réduire l'incidence des fractures de stent. Il permet également de lever avec succès les sténoses sévères, particulièrement quand il y a un recoil après pré-dilatation. Le nombre de stent implantés peut aller de 1 à 3 ou 4 en fonction de la sévérité de la sténose. La longueur du stent dépend de la longueur de la sténose.

5 – Positionnement et déploiement (Figure 13).

Le positionnement et le déploiement de la SV Melody® utilisent les techniques communes de cardiologie interventionnelle actuellement utilisées pour la pose de stents coronaires.

Le cathéter de largage est purgé et les ballons préparés. La SV Melody® est conservée dans une solution de glutaraldéhyde et d'alcool isopropyl. La valve est rincée dans des cupules d'une solution de sérum salé (2 fois 1 minute dans 500 ml de sérum salé. La valve est méticuleusement inspectée à la recherche de tout vice structurel ou fonctionnel. La valve est alors comprimée manuellement. Habituellement, il y a une protrusion de la paroi de valve veineuse au travers des mailles du stent, lui conférant plus d'épaisseur. Dès que la SV est comprimée, on déplace la gaine externe qui va la recouvrir et la protéger. Si la gaine est très serrée quand elle est poussée sur la SV, il est peut être nécessaire de comprimer cette dernière encore plus.

Le système de largage est avancé sur le guide rigide et poussé dans le système veineux pour atteindre les cavités droites et la voie d'éjection VD-AP grâce aux projections jugées les plus appropriées pour l'implantation. La SV, radio-opaque, est positionnée à l'intérieur de stent précédemment implanté.

L'extrémité distale de la gaine externe n'étant pas radio-opaque, le seul changement observé est un changement de l'alignement de l'ensemble SV-stent. La traction sur le manche de la gaine externe peut nécessiter une force considérable en fonction de l'angulation du cathéter de largage. Une angiographie peut être réalisée à partir du port externe du manche externe pour reconfirmer la position si nécessaire.

La SV étant découverte, le ballon interne est gonflé et la position confirmée. Une

angiographie peut encore être répétée s'il le faut. Le ballon interne étant gonflé, le second opérateur gonfle le ballon externe jusqu'à inflation complète pour larguer la SV, jusqu'à l'apposition sur la paroi du stent pré-déployé. Les deux ballons sont alors dégonflés. Le cathéter de largage est alors retiré en évitant toute tension sur les feuillets valvulaires et en maintenant le guide au centre du stent. Le cathéter Multitrack est inséré sur le guide pour une étude hémodynamique et angiographique. L'angiographie réalisée en aval de la valve, recherche une éventuelle régurgitation. S'il existe un gradient supérieur à 25mmHg, un ballon à haute pression (ex. Mullins balloon) de la même taille que le diamètre externe du ballon BIB est poussé sur le guide et gonflé. Si l'étude hémodynamique et angiographique répétée est jugée acceptable, le guide rigide est retiré sous contrôle radioscopique. Une hémostase méticuleuse du pli de l'aine est effectuée après retrait de l'introducteur.

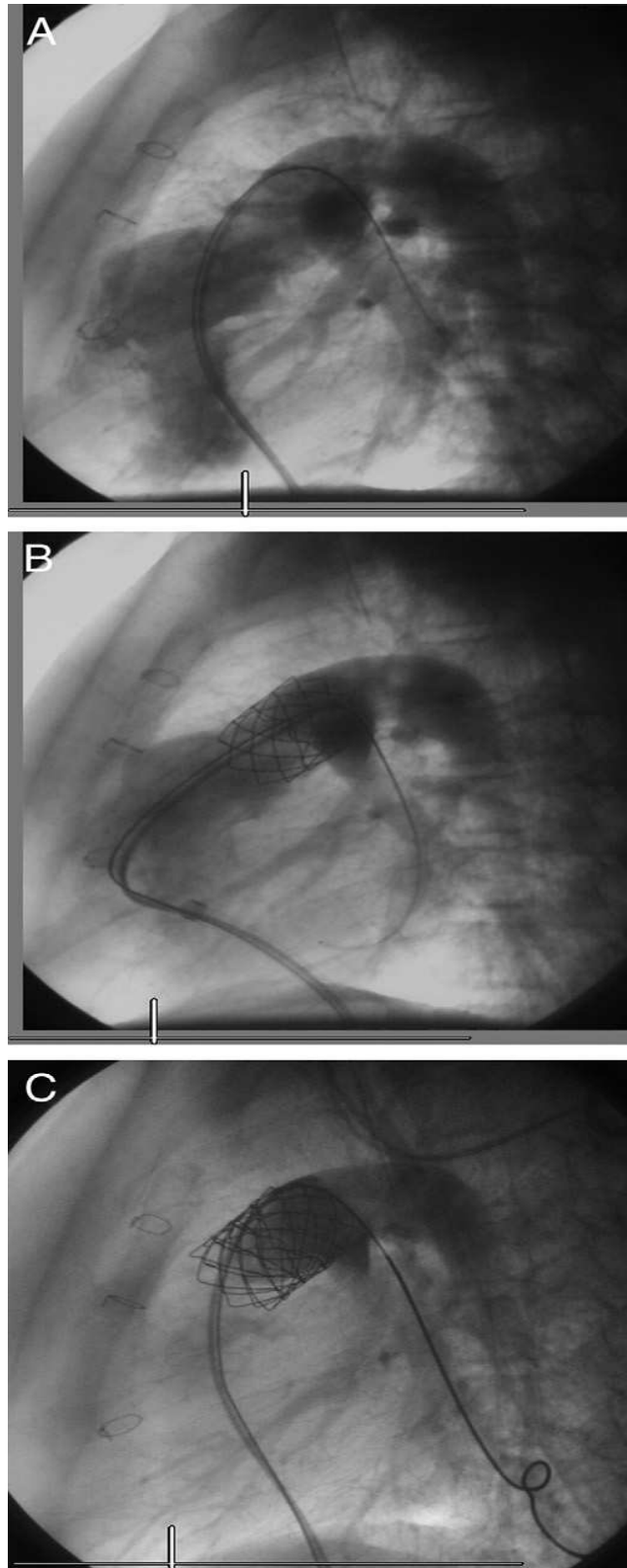


Figure 13 : Vue latérale de la voie d'éjection VD élargie par patch. A. Vue latérale d'une angiographie de la voie d'éjection VD montrant une IP sévère. B. Même angiographie après pré-stenting. C. Après implantation de la SV, montrant une valve compétente (91).

E – Indications et timing de l'implantation valvulaire pulmonaire (92, 93).

Il existe peu de preuves permettant de suggérer des indications claires pour le traitement des dysfonctions de la voie d'éjection VD-AP. Le traitement de la sténose a été longtemps réalisé avec succès. Cependant, le traitement des régurgitations présente certaines difficultés et controverses dues à la courte longévité des options thérapeutiques. Le traitement chirurgical est souvent reporté du fait du caractère invasif de la procédure, réalisée à cœur ouvert, qui est souvent une réopération et de la nécessité potentielle de futures opérations, particulièrement chez le patient jeune et au cours de toute la durée de vie de sa cardiopathie congénitale.

L'indication principale était les complications de cardiopathies congénitales opérées, notamment les sténoses d'homogreffe ou de tube valvé, avec ou sans fuite associée. L'IP secondaire à une valvectomie chirurgicale, un patch trans-annulaire ou dégénérescence de prothèse valvulaire est habituellement bien tolérée, mais peut entraîner une dysfonction ventriculaire sévère (94-97).

1 – Indication du remplacement valvulaire pulmonaire chirurgicale.

Les symptômes liés à l'IP surviennent habituellement tardivement, quand la fonction ventriculaire droite est déjà altérée de manière irréversible. L'indication de RVP chirurgicale a toujours été délicate. Le timing du remplacement valvulaire est

controversé. En plus, le bénéfice de ce RVP est difficile à prédire. (70). Plusieurs travaux ont rapporté une amélioration substantielle de la fonction VD après RVP (98-101). Cependant, en chirurgie, les dommages myocardiques dues au stress de la CEC sur le ventricule, doivent être compensés par le bénéfice hémodynamique de la correction de l'IP. Une approche non-chirurgicale évitant la CEC est, dans ce contexte, évidemment bénéfique.

Les recommandations pour le RVP après cure de T4F et régurgitation pulmonaire sévère sont basées sur l'analyse du risque/bénéfice qui tient compte de l'histoire naturelle de la physiopathologie de la maladie, du risque lié à la procédure et de son bénéfice potentiel.

La mortalité opératoire du RVP est faible (92). Il y'a cependant un faible risque continu de décès après RVP. Therrien et al ont rapporté une survie de 92% à 5 ans et 86% à 10 ans chez 70 patients après RVP (69). Harrild et al ont suivi 98 patients après RVP (âge au RVP de 25 ± 13 ans). L'absence de décès et/ou de tachycardie ventriculaire était de 80% à 5 ans et 41% à 10 ans, et le taux linéaire d'absence de tout évènement indésirable était de 4.8 par 100 patient-années (101).

Quand on considère le risque associé au RVP, le risque de dégénérescence de prothèse doit être pris en considération. Toutes les valves insérées en position pulmonaire ont une espérance de vie limitée, avec une grande variation du taux d'absence de dégénérescence ou de réopération. Celui ci dépend du type de valve et de l'âge du

patient. Calderone et al ont rapporté une absence de réopération chez 81% des patients à 5 ans de 58% à 10 ans et 41% à 15 ans (72). Ces auteurs, ainsi que beaucoup d'autres, ont démontré que le RVP chez le patient jeune était associé avec une fréquence élevée de dégénérescence de prothèse et de réopération précoce.

Pendant de longues années, les majorités des centres ont posé l'indication du RVP sur des critères cliniques, comme l'intolérance progressive à l'effort physique, les signes d'insuffisance cardiaque, la syncope ou la tachycardie ventriculaire (70,102-105). Les récents travaux ont clairement montré, qu'en se basant sur les signes cliniques comme critères majeurs, les patients subissent le RVP quand leur VD est trop dilaté (volume télé-diastolique (VTD) moyen du VD $201 \pm 37 \text{ ml/m}^2$ (106)), avec dysfonction VD et/ou VG (Figure 14). Plusieurs études ont déterminé les valeurs seuil de VTDVD et Volume télé-systolique du VD (VTSVD) associées à une normalisation post-opératoire de la taille du VD. Therrien et al ont rapporté que la taille du VD ne retournait jamais à la normale quand le VTDVD indexé préopératoire est $> 170 \text{ ml/m}^2$. Alors qu'il se normalisait quand le VTDVD est $\leq 170 \text{ ml/m}^2$ (70). Oosterhof et al ont identifié le VTDVD $< 160 \text{ ml/m}^2$ et VTSVD $< 82 \text{ ml/m}^2$ comme la valeur associée avec une normalisation postopératoire de la taille du VD (103). Buechel et al ont déterminé le VTDVD $< 150 \text{ ml/m}^2$ comme la valeur seuil en dessous de laquelle le VD récupère une taille normale après RVP (107). Frigiola et al ont adopté une politique institutionnelle recommandant le RVP chez le patient asymptomatique basée sur la dilatation du VD (RV/LV > 2) et un résultat d'exercice anormal (108). Ils recommandent un RVP avant un VTDVD $> 150 \text{ ml/m}^2$.

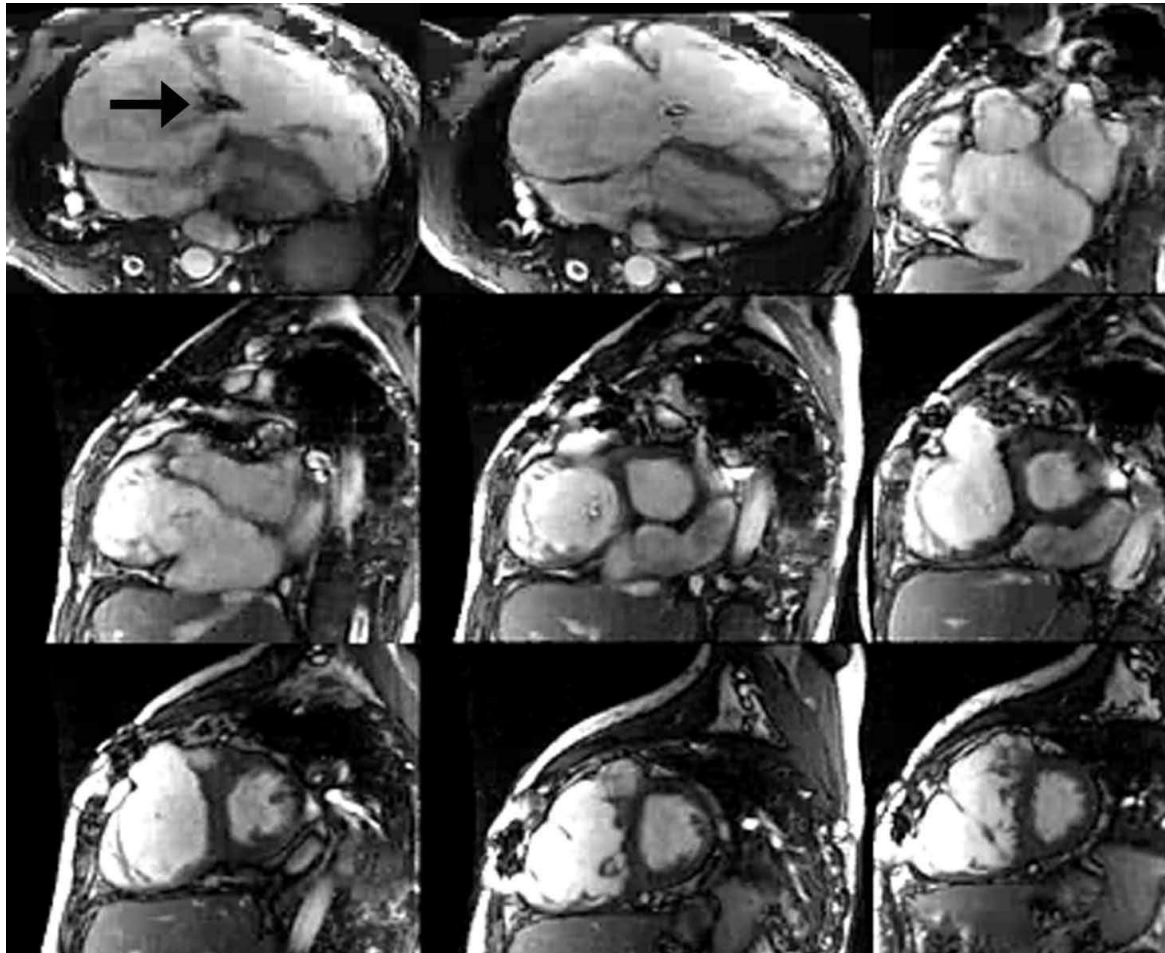


Figure 14 : Cinéangiographie par résonnance magnétique chez un patient de 37 ans avec cure de T4F, régurgitation pulmonaire sévère, régurgitation tricuspide modérée (flèche), dilatation ventriculaire droite sévère (DTDVD indexé 386 ml/m²) et dysfonction VD (Fraction d'éjection 15%). Ce patient a une symptomatologie de défaillance cardiaque sévère. Aucune réduction du volume et aucune amélioration de sa fonction ventriculaire droite après RVP (93).

Le « timing » du RVP après une cure de T4F devrait être un compromis entre le bénéfice escompté (prévention de la dilatation et de la défaillance VD) et le risque d'une chirurgie ou une procédure transcathéter prématurée. Comme avec toute procédure médicale, le risque et le bénéfice de la procédure doivent être pesés au cas par cas, en tenant compte, non seulement des facteurs de risque cardiaques, mais aussi des risques associés avec une morbidité extracardiaque. Avec les considérations ci dessus en tête, ce qui suit résume les recommandations actuelles pour un RVP chez les patients opérés d'une T4F ou d'une physiopathologie similaire. Ces recommandations vont sans aucun doute continuer d'évoluer.

➤ Recommandations pour les Indications du RVP (93) :

Les indications du RVP chez un patient déjà opéré de sa voie VD-AP et ayant une IP modérée à sévère (fraction de régurgitation $\geq 25\%$) sont :

I. Patient asymptomatique avec 2 ou plus des critères suivants :

- a. VTDVD indexé VD >150 ml/m² ou Z-score >4 . Chez le patient avec une surface corporelle en dessous des données normales connues des patients: Rapport VD/VG volume télé-diastolique >2
- b. VTSVD indexé >80 ml/m²
- c. Fraction d'éjection du VD $<47\%$
- d. Fraction d'éjection du VG $<55\%$

- e. Voie VD-AP anévrysmale
- f. QRS >140 ms
- g. Tachyarythmie soutenue liée à la précharge du cœur droit
- h. Autres anomalies hémodynamiques significatives:
 - Obstruction de la voie VD-AP avec une pression systolique du VD $\geq 2/3$ à la pression systémique
 - Sténose sévère d'une branche pulmonaire (<30% de flux au poumon concerné) impossible à traiter par cathétérisme
 - Shunt résiduel gauche-droit, atrial ou ventriculaire, avec un flux pulmonaire-systémique ≥ 1.5
 - Insuffisance aortique sévère
 - Dilatation aortique sévère (diamètre ≥ 5 cm)

II. Patients symptomatiques : Symptômes et signes attribuables à une précharge accrue du VD documentée par ciné-IRM (ou imagerie alternative), associée à au moins 1 des critères quantitatifs détaillés au dessus. Les symptômes et signes reconnus comportent:

- a. Intolérance à l'exercice non expliquée par une cause extracardiaque (ex. maladie pulmonaire, anomalies musculo-squelettique, anomalies génétiques, obésité), avec test d'effort documenté (Pic de $\text{VO}_2\text{max} \leq 70\%$ pour l'âge et le sexe)
- b. Signes et symptômes de défaillance cardiaque (ex. dyspnée à l'effort modéré ou à l'effort non expliquée par une cause extracardiaque, oedème périphérique)
- c. Syncope attribuable à une arythmie

III. Considérations spéciales

- a. Etant donné le risque élevé d'évolution clinique péjorative chez les patients ayant subi une cure de T4F à un âge ≥ 3 ans (109), le RVP peut être considéré s'il remplit plus d'un des critères quantitatifs de la section I
- b. La femme avec une IP sévère avec dilatation et/ou dysfonction du VD, peut être sujette à des complications liées à la grossesse (104). Cependant, il n'y a pas de certitude pour conforter l'indication du RVP avant la grossesse. L'intervention peut être réalisée s'il y a plus d'un des critère quantitatif de la section I.

La décision d'implanter une valve pulmonaire dépend de la durabilité de la valve et de la situation hémodynamique. Les patients avec des pressions pulmonaires proximales élevées dues à une hypertension pré- ou post-capillaire ou à la présence de sténoses pulmonaires périphériques souffrent beaucoup plus de l'absence d'une valve pulmonaire fonctionnelle. Chez ces patients, Il y a toujours une dilatation du VD. L'indication du RVP est claire chez ces patients malgré le risque de dégénérescence de cette valve. Cependant, chez les patients avec une résistance artérielle pulmonaire normale, le flux régurgitant est faible, comptant pour 15 à 30% du débit ventriculaire. Pour ce groupe, le bénéfice a encore besoin d'être déterminé. La nouvelle option non chirurgicale et moins traumatique pour aussi bien le ventricule que le patient doit permettre d'élargir les indications aux cas limites.

Jusqu'à présent, les conduits prothétiques de moins de 16 mm, chez l'enfant en dessous

de 25 – 30 kg, étaient difficiles à traiter par la technique percutanée. Cependant l'utilisation de xénogreffes plus petites peuvent entraîner une réduction significative de la taille du dispositif, permettant son utilisation chez de plus petits patients si nécessaires. La chirurgie reste nécessaire quand des lésions associées requiert un acte chirurgical, ou quand l'anatomie de la voie d'éjection est inadaptée. Autrement, l'IVP est efficace et attractive.

2 – Indication et timing de l'implantation valvulaire pulmonaire.

L'avènement de l'implantation valvulaire pulmonaire transcathéter (75,77), procure une nouvelle option thérapeutique non-chirurgicale des dysfonctions de la voie VD-AP. Cependant, les SV actuellement disponibles sont limitées par la taille et la géométrie de la voie d'éjection VD chez la majorité des patients avec un conduit VD – AP. Les développements futurs pourront probablement étendre l'application clinique de cette technique aux patients à la voie VD – AP dilatée. Actuellement, la technologie disponible permet d'implanter une SV dans une bioprothèse dégénérée ou un conduit VD – AP (103). Dans l'avenir, cette technologie devrait réduire le taux de réopération après IVP et pourra baisser le seuil de restauration de la compétence valvulaire pulmonaire chez les patients avec IP chronique.

Pour Khambadkone (110), l'IVP est indiquée dans les situations suivantes : 1) Patients symptomatiques avec IP sévère et dysfonction et/ou dilatation VD, 2) Patients avec

une arythmie symptomatique et IP sévère avec dysfonction/dilatation nécessitant une intervention, 3) IP sévère, dysfonction VD (à l'écho/IRM) et une diminution objective de l'exercice de tolérance physique chez le patient asymptomatique, 4) Patients avec une IP modérée ou sévère et des lésions associées (CIV résiduelle, sténose de branches de l'AP et insuffisance tricuspide) nécessitant une ré-intervention, avec ou sans symptômes, 5) Patients asymptomatiques avec une obstruction sévère de la voie VD-AP (pression VD \geq 3/4 de la pression systémique) avec ou sans IP, 6) Patients symptomatiques avec obstruction VD-AP (pression VD \geq 1/2 pression systémique) avec ou sans IP.

L'American Heart association (AHA), a publié en 2011 ses recommandations sur le cathétérisme cardiaque et interventionnel dans les cardiopathies congénitales pour le remplacement valvulaire percutané (111). D'après l'AHA, Il est raisonnable de considérer le remplacement valvulaire percutané chez tout patient avec un conduit VD-AP avec une IP modérée à sévère ou sténose dès que ce patient satisfait aux critères inclusion/exclusion pour la SV disponible (niveau d'évidence: B).

Pour certains des membres du comité de rédaction, en se basant sur les récentes publications ainsi que l'expérience actuelle, cela pourrait être une recommandation Classe I. Le comité a finalement jugé d'en faire une recommandation Classe IIa étant donné le relatif caractère récent de l'expérience aux USA et le nombre limité de centres disposant de cette procédure.

G – Résultats.

1 – Résultats précoces.

Les 5 premiers patients, 4 enfants et un adulte, qui ont eu un cathétérisme pour une IVP, ont subi la procédure avec succès (92). Le degré de levée de l'obstacle était dépendant de la résistance du conduit à la dilatation au ballon. Chez tous les patients, la valve était parfaitement fonctionnelle et il n'y avait qu'une fuite para-valvulaire minime, retrouvée à l'angiographie et qui disparaît au contrôle ETT.

Dans la série de Bonhoeffer, portant sur 83 patients ayant bénéficié d'une IVP, aucune mortalité n'a été rapportée (56,112). Seules quatre procédures ont été compliquées (4,9%) ; la durée de séjour en réanimation était en moyenne d'une journée (de 0 à neuf jours), celle d'hospitalisation de deux jours (de 2 à 22 jours).

Eiken et al. ont rapporté l'expérience de 2 centres avec l'IVP chez 102 patients avec une dysfonction de la voie d'éjection du VD (113). Le poids moyen était de 63 Kg (54,2-75,9 Kg). La médiane d'âge était de 21,5 ans (16,2-30,1 ans). La médiane du gradient du peak systolique de la voie VD-AP a baissé de 37mmHg (29-46mmHg) à 14mmHg (9-17mmHg) et le rapport pression du VD/pression aortique (Pao) a baissé de 62% (53-76%) à 36% (30-42%). L'IP a été réduite de manière significative chez tous les patients. Un patient est décédé à cause d'une compression de l'artère coronaire gauche. L'incidence des fractures de stent était de 5 sur 102 (5%).

McElhinney et al. ont réalisé une étude multicentrique sur 136 patients (âge médian 19 ans), ayant subi un cathétérisme cardiaque pour une IVP de la SV Melody® (76). L'implantation a été tentée chez 124 patients. Dans les autres 12 cas, l'IVP transcathéter n'a pas été tentée à cause du risque de compression d'une artère coronaire (n=6) ou pour une contre-indication clinique ou de la procédure. Il y a eu un décès et une conversion chirurgicale à cause d'une rupture du conduit VD-AP. Le peak gradient médian de la voie VD-AP était de 37 mm Hg avant l'implantation et de 12mmHg immédiatement après. Avant l'implantation, l'IP était modérée ou sévère chez 92 patients. Aucun patient n'avait plus d'une IP moyenne immédiatement après implantation ou durant le suivi. Les résultats ont montré un taux élevé de succès procédural et une fonction valvulaire encourageante à court terme.

Zahn et al. (2009) ont évalué l'innocuité, le succès procédural et l'efficacité à court terme de la SV Melody® chez les patients avec une dysfonction de la voie VD-AP (75). Trente quatre patients ont bénéficié d'une IVP avec une SV Melody®, dans 3 différents centres. L'âge moyen était de 19,4 +/- 7,7 ans. Le gradient moyen au Doppler était de 28,8 +/- 10,1mmHg et 94% des patients avaient une IP modérée ou sévère. L'implantation n'a pas été tentée chez 4 patients. Le succès procédural a été de 96,6 % (29/30 patients). Les complications procédurales incluaient la rupture du conduit, nécessitant une chirurgie en urgence et l'ablation de la SV (n=1), une tachycardie à large complexe (n=1) et une perforation distale de l'AP par le guide (n=1). Le peak du gradient systolique du conduit a chuté de 37,2 +/- 16,3mmHg to 17,3 +/- 7,3mmHg. Aucun patient n'avait plus qu'une IP moyenne. Il n'y a eu aucun

décès, ni aucune reprise chirurgicale.

Dans une série rétrospective, Lurz et al. (2008) ont évalué l'IVP chez 155 patients avec sténose et/ou régurgitation (114). La procédure a entraîné une réduction significative de pression systolique dans le VD et du gradient dans la voie VD-AP.

Dans une série rétrospective, Khambadkone et al. (2005) ont évalué l'IVP chez 59 patients avec IP avec ou sans sténose après réparation d'une cardiopathie congénitale (78). L'IVP a été réalisée avec succès chez 58 patients (32 hommes, médiane d'âge de 16 ans et médiane de poids de 56 Kg). La pression VD, le Gradient VD-AP et L'IP ont diminué significativement après IVP. Chez 28 patients, l'IRM a montré une réduction significative de la fraction de régurgitation pulmonaire et du VTDVD et une augmentation significative du VTDVG et du volume d'éjection effectif du VD.

Kenny et al. (2011) ont étudié l'innocuité ainsi que l'efficacité de la SV Edwards-SAPIEN® en position pulmonaire chez des patients avec une IP modérée ou sévère avec ou sans sténose pulmonaire (115). Les patients éligibles avec dysfonction de la voie VD-AP ont été sélectionnés si leur poids était ≥ 35 Kg et le diamètre du conduit était de ≥ 16 mm et ≤ 24 mm. Trente six patients de 4 centres ont été recrutés. Le poids moyen était de $73,4 \pm 22,9$ Kg. Le déploiement de la SV a été réalisé avec succès dans 33 sur 34 tentatives (97,1%). La valve a migré chez 3 patients, avec 2 nécessitant une reprise chirurgicale. Cependant, 1 patient a pu avoir une implantation transventriculaire de la SV. Il y a eu quelques complications procédurales, à savoir, une hémorragie pulmonaire (n=2), une fibrillation ventriculaire (n=1), une migration de stent (n=1). Le

gradient VD-AP a baissé de $26,8 \pm 18,4\text{mmHg}$ à $11,7 \pm 8,0\text{mmHg}$ ($p=0,001$). Le peak du gradient VD-AP au Doppler a baissé de $41,9 \pm 27,9\text{mmHg}$ à $19,1 \pm 13,3\text{mmHg}$ ($p=0,001$).

2 – Complications procédurales (116).

Pour toute nouvelle technologie, il est important de connaître les limite du dispositif et d'anticiper les effets secondaires et complications potentielles liés à la procédure. Après une expérience initiale, les séries rapportées ont montré une baisse des complications avec la SV Melody® au cours du suivi (114). Les différentes complications procédurales et à long terme incluent :

a – Compression d'une artère coronaire.

Les patients ayant des anomalies de la voie d'éjection du VD avec une cardiopathie congénitale complexe peuvent avoir des anomalies d'origine ou de trajet des artères coronaires par rapport à la voie pulmonaire. Par conséquent, la compression coronaire est une complication potentielle fatale pouvant survenir durant toute intervention portant sur le conduit VD-AP. Que cela soit une angioplastie au ballon, une angioplastie avec stent, ou une IVP. Cette complication majeure peut être évitée avec une évaluation angiographique de l'anatomie coronaire avant toute intervention VA-AP. Une trajet inhabituel du conduit VD-AP et/ou des artères coronaires, ainsi que de denses calcifications d'une homogreffe entraînent une importante augmentation du

risque de compression coronaire. Dans leur expérience initiale, Lurz et al. ont décrit une compression coronaire après une IVP. Ils ont par conséquent modifié leur protocole de procédure en incluant une imagerie coronaire avant toute implantation (114).

Dans l'essai clinique portant sur la valve Melody® de l'US pivotal trial, le risque de compression coronaire est la raison la plus fréquente d'exclusion de l'IVP transcathéter (n=6/136) (76). Ces données renforcent l'idée que de denses calcifications peuvent contribuer à une compression coronaire, même quand la voir VD-AP paraît bien séparée de la paroi de l'artère coronaire. En conséquence, les recommandations actuelles sont de réaliser une coronarographie avec angioplastie au ballon de la voie VD-AP avant toute intervention ou IVP.

b – Rupture ou dissection de la voie VD-AP.

Bien que la majorité des interventions percutanées sur la voie pulmonaire entraînent un certain degré de rupture pariétale, celle-ci est habituellement contenue par les calcifications pariétales et les tissus fibreux alentour. Tout IVP ultérieure isole cette lésion pariétale à l'extérieure de l'armature du stent. En revanche, une dissection ou rupture extensive du conduit VD-AP est une complication potentielle majeure.

Par conséquent, tout interventionniste doit être préparé à cette éventualité, avec le support chirurgical approprié, le drainage thoracique en cas d'hémothorax aigu ainsi que l'isolement de la rupture par la mise en place de stents couverts en salle de

cathétérisme.

Les premières études avec la SV Melody® en Europe ont rapporté l'avènement d'une rupture extensive dans 1,9% (3/155) des implantations, en incluant un patient qui a souffert de séquelles neurologiques après un arrêt circulatoire prolongé (114). Durant l'essai clinique Melody® (Trans-catheter pulmonic US pivotal), une rupture extensive a été rapportée dans 1,5% (2/136) des interventions et a nécessité une intervention chirurgicale en urgence chez 1 patient et l'implantation d'un stent couvert chez un second patient (76).

c – Perforation de l'artère pulmonaire.

Au cours de l'IVP, le déploiement du système de largage peut être responsable d'une plaie artérielle, par l'intermédiaire du guide rigide.

Celle ci peut être distale au niveau de l'extrémité du guide, ou proximale due à la courbure du guide rigide créant une plaie elliptique dans la paroi artérielle pulmonaire. La symptomatologie clinique est variable, elle peut aller de l'hémorragie pulmonaire asymptomatique à la perforation avec hémothorax aigu.

Avec la valve Melody®, Lurz et al. ont rapporté une perforation pulmonaire dans 1,3% des cas (2/155). Dans l'essai clinique Melody® (Transcatheter pulmonic US pivotal trial), une perforation pulmonaire s'est produite de façon similaire dans 1,5% (2/136) des patients. En plus, durant l'essai clinique de faisabilité Edwards-SAPIEN®, 2 sur 33

implants se sont compliqués par une hémorragie pulmonaire, cependant, aucun des patients n'a nécessité une transfusion (76,114,115).

Les techniques interventionnelles pour traiter les plaies de l'AP incluent l'inflation temporaire d'un ballon pour comprimer les lésions proximales. Cette technique procure du temps à l'équipe pour préparer l'équipement et développer une stratégie thérapeutique, soit par occlusion interventionnelle de la perforation ou l'isolement de la plaie pariétale en utilisant la technique du stent couvert.

d – Malposition ou embolisation de la SV pulmonaire.

Dans l'essai clinique US Melody® valve, aucun cas d'embolisation n'a été rapporté, mais celle-ci a été rapportée par Bonheoffer et al. chez 2/155 patients dans leur description initiale (76, 112). Dans la phase de faisabilité de l'essai COMPASSION, la SV Edwards-SAPIEN® a embolisé dans 3/33 implants. Cet essai a concerné des voies VD-AP plus large que dans l'essai Melody®, augmentant potentiellement le risque d'embolisation. Cette SV étant plus courte, ceci a pu y contribuer aussi. Cubeddu et al. ont décrit une prise en charge à cœur battant de cas d'embolisation de la SV Edwards-SAPIEN®. Ils ont été capables de rétracter la SV sur le ballon dans l'OD. La SV a été stabilisée avec un guide et récupérée chirurgicalement. Une approche transventriculaire a été employée pour placer un second SV avec succès. Cette nouvelle approche ne nécessite pas l'utilisation de la CEC (117). Dans une autre situation, une SV embolisée a été déployée dans la VCI sans aucune complication à court terme (115). Une

malposition de la SV est un autre problème pouvant entraîner une obstruction complète ou partielle des branches artérielles pulmonaires (114).

e – L'effet Parachute.

Cela concerne la resténose intra-stent secondaire à une faible apposition du polytétrafluorethylène (PTFE) du stent couvrant, à la paroi du conduit. Cet effet a été observé dans l'expérience initiale de la SV Melody®. La SV a été modifiée après les 21 premières implantations en fixant toute la paroi veineuse au stent. Depuis cette transformation (>2800 implants), cet effet n'a plus jamais été observé (78).

f – Fracture de SV pulmonaire.

La fracture de stent, est la principale source, à long terme, de dysfonction de SV pulmonaire percutanée dans toutes les données rapportées pour la SV Melody®. La fracture de la SV Melody® a été rapportée dans approximativement 25% des cas. Cependant, toutes ces fractures ne sont pas cliniquement significatives (76,118,119). Dans l'expérience US initiale, 17/39 patients avec une fracture de stent ont nécessité une réintervention avec une seconde IVP (n=16) ou une ré-intervention chirurgicale (n=1). Nordmeyer et al. ont rapporté 26/123 fractures de stent. Toutefois, 17/26 (65%) étaient des fractures de stent classe I avec aucune perte de l'intégrité du stent ou de dysfonction valvulaire. Les facteurs de risques spécifiques pour la fracture de stent

incluent : l'implantation dans la voie VD-AP native, l'absence de calcifications significatives, la compression valvaire et l'apposition contre la paroi thoracique antérieure. Le pré-stenting et/ou le positionnement dans une bioprothèse sont tous les deux protecteurs contre une fracture de stent (118). Au tout début de l'expérience, la fracture de stent compliquait la majorité des patients. Les 6 premiers mois dans l'essai clinique US, il y a eu 26 fractures sur 39 cas. Cependant, les nouveaux cas de fracture de stent ont été retrouvés après plus de 3 ans après IVP (119). Cliniquement, des fractures de stent non significatives peuvent évoluer vers une obstruction significative de la voie d'éjection du VD. Pour cette raison, une surveillance clinique étroite est nécessaire dès qu'une fracture de stent est notée. Plusieurs auteurs ont décrit l'implantation d'une seconde SV dans la SV initiale comme une stratégie thérapeutique efficace pour la prise en charge d'une fracture de stent hémodynamique significative (114). Le risque de fracture de stent est probablement moins important avec la SV Edwards-SAPIEN®. Aucune n'ayant été rapportée chez 30 patients de l'étude COMPASSION concernant l'implantation de la SV Edwards-SAPIEN® en position pulmonaire. On note que dans cette étude toutes les SV ont été placées après pré-stenting. Il est possible que l'armature en acier, ainsi que la courte longueur de cette SV diminue le risque de fracture.

Cette complication n'a pas été rapportée dans plus de 5000 patients ayant bénéficié d'une implantation valvulaire aortique transcathéter avec la SV Edwards.

Ces données sont encourageantes, cependant, le positionnement dans la voie VD-AP est très différent de la voie d'éjection du VG, particulièrement chez des patients opérés, chez qui la dense symphyse cardio-péricardique et la proximité du sternum contribuent à la fatigue de stent.

g – Les complications vasculaires locales.

Elles sont dues aux dimensions du dispositif nécessaire au largage. Actuellement, certains centres préfèrent un abord et une réparation chirurgicale de la veine comme stratégie après l'IVP. D'autres centres utilisent des dispositifs de fermeture des vaisseaux fémoraux pour faire l'hémostase, après le largage de la prothèse.

3 – Résultats tardifs.

Le RVP permet d'éliminer ou de réduire l'IP de manière efficace et prolongée (106,108,120). Plusieurs études publiées au cours de la dernière décade, ont donné une idée précise sur la réponse clinique et l'adaptation mécanique des ventricules droit et gauche au RVP (110). Cliniquement, les patients rapportent moins de symptôme cardiaques, et une amélioration significative de la classe NYHA (68,106-108,121-123). Un an approximativement après le RVP, Il y a une baisse de 30-40% des volumes télé-diastoliques et télé-systoliques en comparaisant avec les chiffres préopératoires. En moyenne, la fonction VD systolique globale reste inchangée. Le volume télé-diastolique du VG (VTDVG) augmente légèrement, alors que la fonction VG globale reste inchangée (66,68-70,72,99,106,124,125).

Dans la série d'Eiken et al. la médiane du volume télé-diastolique du VD indexé a baissé de 106 ml/m² (93-133 ml/m²) à 90 ml/m² (71-108 ml/m²) (113). L'IP a été réduite de manière significative chez tous les patients. L'incidence des fractures de stent était de 5 sur 102 (5%). Durant le suivi (médiane : 352 jours (99-390 jours)) une SV percutanée a dû être retirée chirurgicalement 6 mois après son implantation en rapport avec une endocardite. Sur 102 patients, 8 ont dû subir une dilatation répétée de la SV, du fait d'un gradient de pression systolique résiduel significatif, ce qui a abouti à une procédure valve-in-valve chez 4 patients. Les auteurs ont conclu que l'IVP peut être réalisée par des praticiens interventionnistes expérimentés avec des résultats similaires aux études publiées auparavant.

Dans la série de McElhinney et al. (119) l'absence de fracture de stent était de 77,8+/- 4,3% à 14 mois. L'absence de dysfonction de SV ou de ré-intervention était de 93,5+/- 2,4% à 1 an. Un gradient VD-AP élevé à la sortie et le jeune âge était associé à un risque accru dysfonction prothétique. Toutes les ré-interventions dans cette série étaient pour une obstruction VD-AP, mettant en exergue l'importance de la sélection des patients, le succès de la dilatation du conduit avec levée de l'obstruction, ainsi que les mesures pour prévenir et traiter les fractures de stent.

Dans la série de Zahn et al. (2009) (75), après 6 mois de suivi, le gradient moyen du conduit au Doppler était de 22,4+/- 8,1mmHg et la fraction d'IP par IRM était significativement améliorée (3,3 +/- 3,6% vs. 27,6 +/- 13,3%). Il y a eu une fracture de stent dans 8 implants sur 29. Trois d'entre eux ont été traités avec une seconde SV

Melody® pour une récurrence de sténose. Les auteurs ont conclu que l'implantation de la SV Melody® pour une dysfonction de la voie VD-AP donnait des résultats précoces et à court terme encourageants, quand elle est réalisée par des opérateurs expérimentés.

Dans la série de Lurz et al. (2008) (114), le suivi allait de 0 à 83,7 mois (médiane de 28,4 mois). L'absence de réopération était de 93% (+/-2%), 86% (+/-3%), 84% (+/-4%) et 70% (+/-13%) à 10, 30, 50 et 70 mois respectivement. L'absence d'intervention transcathéter était de 95% (+/-2%), 87% (+/-3%), 73% (+/-6%) et 73% (+/-6%) à 10, 30, 50 et 70 mois respectivement. La survie à 83 mois était de 96,9%. La première série de 50 patients et les patients avec un gradient résiduel >25mmHg étaient associés avec un risque élevé de réopération.

Dans la série de Kenny et al. (2011) (115), tous les patients étaient vivants à 6 mois. Le nombre de patients en classe I de la NYHA a augmenté de 5 au départ à 27 au cours du suivi. L'IP était ≤ au grade 2 chez 97% des patients. L'absence de ré-intervention était de 97% avec 1 patient ayant subi un remplacement électif d'une seconde bioprothèse en rapport avec une distorsion du conduit au cours de l'implantation initiale. Les auteurs ont conclu que l'IVP de la SV Edwards-SAPIEN® était inoffensif et efficace chez les patients avec une dysfonction de la voie VD-AP.

H – Problèmes actuels au développement et à l'implantation des SV pulmonaires (7,92).

La limite majeure de l'IVP est la taille du site d'implantation. En effet, la situation clinique la plus communément retrouvée d'IP sévère et symptomatique, est après réparation d'une T4F (105,126-127). Malheureusement, la plus part de ces patients ont une dilatation importante de l'infundibulum pulmonaire. Des progrès techniques sont nécessaires avant de les considérer pour une IVP. Ceci est l'un des objectifs de notre travail, comme nous allons le voir plus loin. Plusieurs tailles de xénogreffes existent de 8 mm à 30mm. L'utilisation de valves de plus grande taille a pour résultat d'augmenter la taille du dispositif rendant l'implantation chez l'enfant plus difficile, à cause de sa discongruance avec l'accès vasculaire fémorale.

Le substitut valvulaire employé n'est disponible que pour des diamètres internes allant de 18 à 29mm. La valve employée par l'équipe de Bonhoeffer est d'un diamètre de 18mm. Elle nécessite l'emploi d'un cathéter de délivrance de 24 Fr. Les dimensions de ce cathéter contre-indiquent cette technique chez les patients de moins de 20 Kg (79). Compte tenu de la limitation des tailles disponibles du substitut valvulaire, environ 75 à 90 % des patients devant bénéficier d'un RVP ne sont pas des candidats à cette technique (74,79,127). Pour étendre les indications à ces patients, l'équipe de Necker a proposé de réduire le diamètre de la RVOT à 18 mm grâce à un réducteur (stent couvert) en « diabololo » (127). Il devient ainsi possible d'utiliser une valve jugulaire

bovine de 18 mm de diamètre. Cette procédure peut être effectuée en 1 ou 2 temps. Il n'existe, à ce jour, aucune évaluation clinique de ce procédé. Dans la 3^{ème} partie de notre travail (étude III), nous allons faire une étude expérimentale, d'un nouveau dispositif (Réducteur, SV et système de largage), dans un modèle de voie pulmonaire élargie chez le mouton.

La valve jugulaire bovine est le substitut valvulaire utilisé pour le traitement chirurgical des affections de la RVOT. Bien que l'expérience clinique initiale semble prometteuse (128,129), la survenue à long terme d'une détérioration structurale de la valve bovine est probable (130). Aucune bioprothèse testée jusqu'à ce jour ne s'est révélée indemne de détérioration structurelle lors d'une implantation orthotopique chronique chez l'homme. Le travail expérimental de Herijgers objective la présence de calcification de la veine jugulaire bovine après 5 mois d'implantation en position pulmonaire chez l'agneau (130). Cependant, ces calcifications (surtout pariétales) étaient moins marquées en comparaison avec d'autres substituts valvulaires.

Bonhoeffer et coll., conscients de ce risque potentiel, ont proposé la mise en place d'une nouvelle valve percutanée à l'intérieur de la première valve détériorée. Une telle stratégie ne peut être envisageable que dans des cas anatomiquement favorables (absence de calcifications valvulaires exubérantes) et que pour une période limitée dans le temps. Ainsi, les patients, souvent jeunes, seront vraisemblablement réopérés à plus

ou moins longue échéance. Aussi, est-il vraisemblable, que la présence d'un (ou de plusieurs) stent (s) dans le tronc de l'AP puisse gêner l'acte chirurgical en lui-même.

Jusqu'à présent, les conduits prothétiques de moins de 16 mm, chez l'enfant en dessous de 25 – 30 kg, sont difficiles à traiter par la technique percutanée. Cependant l'utilisation de xénogreffes plus petites peuvent entraîner une réduction significative de la taille du dispositif, permettant son utilisation chez de plus petits patients si nécessaires. La chirurgie reste nécessaire quand des lésions associées requiert un acte chirurgical, ou quand l'anatomie de la RVOT est inadaptée. Autrement, l'IVP est efficace et attractive.

En effet, la situation clinique la plus communément retrouvée d'IP sévère et symptomatique, est après réparation d'une T4F (71,105,126,132). Malheureusement, la plus part de ces patients ont une dilatation importante de l'infundibulum pulmonaire. Des progrès techniques sont nécessaires avant de les considérer pour une IVP. Ceci est l'un des objectifs de notre travail. Plusieurs tailles de xénogreffes existent de 8 mm à 30mm. L'utilisation de valves de plus grande taille a pour résultat d'augmenter la taille du dispositif rendant l'implantation chez l'enfant plus difficile, à cause de sa discongruence avec l'accès vasculaire fémorale.

IV – PLACE FUTURE DES IMPLANTATIONS VALVULAIRES TRANSCUTANÉES.

A – Implantation valvulaire aortique percutanée.

Malgré le nombre élevé de patients implantés et les résultats très favorables, il est encore trop tôt pour situer la place future de ces nouvelles techniques dans l'arsenal thérapeutique des valvulopathies aortiques.

À cet égard, les résultats de l'étude Partner-US, actuellement en cours aux États-Unis apporteront des éléments cruciaux. Il s'agit d'une grande étude randomisée exigée par la F.D.A., évaluant les techniques d'implantation avec la valve d'Edwards contre la chirurgie cardiaque traditionnelle chez les patients à très haut risque chirurgical (démonstration d'une efficacité au moins équivalente à la chirurgie), ou contre le traitement médical chez les patients ayant des contre-indications formelles à la chirurgie (démonstration de la supériorité de la valve implantable). Plus de 400 patients ont été inclus dans 16 centres à ce jour sur les 1200 inclusions prévus. Le critère principal est la mortalité à un an et les résultats étaient attendus en 2010. D'autres études européennes non randomisées sont achevées et en cours de publication (Étude Revive II, étude Partner-EU). De nombreuses communications ont été présentées concernant les registres en cours depuis la commercialisation des deux modèles de valve. Ces registres font état de résultats en constante amélioration (98 % de succès d'implantation avec les

deux modèles de valve) mais ils n'offrent pas la rigueur scientifique des études contrôlées. Ils donnent cependant une bonne vision de l'amélioration des résultats avec l'expérience et les constantes améliorations technologiques.

Sur ce point, d'importantes améliorations sont attendues dans les prochains mois. Elles concernent la CoreValve dont le calibre doit être diminué (16 Fr) avec en outre un nouveau modèle permettant l'implantation transapicale, et la valve d'Edwards qui développe une prothèse avec un stent à haute force radiale (Cobalt-Chrome), deux tailles de valves supplémentaires (18 et 29 mm) et un système de délivrance permettant de diminuer fortement le calibre de l'introducteur (réduction de 3 à 5 Fr suivant le calibre des valves). Ces nouvelles générations de valves implantables devraient contribuer à une expansion des possibilités d'implantation, notamment par voie fémorale percutanée, et à une amélioration des résultats et de la sécurité des implantations.

La qualité de formation des équipes médicales et paramédicales est également fondamentale car il s'agit de techniques nouvelles pour les cardiologues interventionnels comme pour les chirurgiens cardiaques. À titre d'exemple, un centre d'entraînement spécifique pour les équipes européennes a été ouvert à Rouen en 2008, avec présentations didactiques, ateliers techniques, travail sur simulateurs et cas en direct d'implantations fémorales et apicales. Un suivi est également assuré au sein de chaque centre pour les premières implantations avec présence obligatoire d'un médecin

expérimenté sur place. De cette formation dépend en grande partie la sécurité des procédures et la qualité des résultats.

Les centres d'implantation devraient rester limités aux institutions ayant la plus grande expérience de la cardiologie interventionnelle (notamment valvulaire) et de la chirurgie cardiaque, offrant aussi la meilleure collaboration interdisciplinaire comme indiqué par les recommandations communes de l'European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), l'European Society of Cardiology (ESC), et l'European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI) récemment publiées (133).

B – Implantation valvulaire pulmonaire percutanée (116).

Cette technologie va certainement s'étendre à plusieurs applications. De petites séries de cas d'implantation "valve-in-valve" de la SV Melody® ont été publiées. D'autres travaux de recherche sur l'implantation d'une SV dans la voie VD-AP native en cours, sont autant de champs d'application potentiels.

1 – Implantation valvulaire pulmonaire percutanée "valve-in-valve".

Pour l'IVP valve-in-valve, il y a quelques cas cliniques rapportés concernant le remplacement d'une SV Melody® ou différents types de bioprothèse en position pulmonaire. Au cours de l'« US Melody® valve investigation », la phase final de cet essai clinique a inclus 30 patients ayant bénéficié de l'implantation d'une SV Melody®

dans une bioprothèse. Même si cette série était encourageante, le nombre de patients n'était pas suffisant pour permettre d'obtenir des résultats statistiquement concluant concernant l'utilisation de la SV Melody® pour l'implantation valve-in-valve. Jusqu'à présent, l'essai FDA pour la SV Edward n'a pas inclus la population valve-in-valve.

2 - Implantation valvulaire pulmonaire percutanée pour la valve pulmonaire native.

Les séries portant sur l'IVP ont toutes rapporté des résultats favorables à court et moyen terme chez les patients avec obstruction et/ou IP. Malheureusement, 85% des patients ayant une indication de RVP ne peuvent pas bénéficier de cette technologie, ont une reconstruction de leur voie VD-AP par un patch trans-annulaire. Au tout début de l'expérience, l'IVP réalisée chez ces patients se compliquait d'une migration de la prothèse. Les auteurs ont en conclu qu'en l'absence d'un gradient, l'IVP ne doit pas être tentée chez les patients avec une reconstruction de la voie VD-AP par patch trans-annulaire (114). En 2009, Momenah et al. ont rapporté le succès d'une implantation chez 4 patients ayant bénéficié d'une cure complète de T4F avec un élargissement de la voie pulmonaire par un patch transannulaire (90). Il y a probablement parmi ces patients, certains ayant une voie VD-AP sténosante, pouvant être candidat à cette technique avec les SV existantes. Cependant, la majorité des patients avec un élargissement trans-annulaire, ont une voie VD-AP dilatée, et donc un risque important d'embolisation après IVP. Les études II et III de notre travail s'intéressent particulièrement à ce problème.

3 – Progrès technologiques et miniaturisation des cathéters de largages.

Les 2 SV actuellement sur le marché (Melody® et Edwards-SAPIEN®) nécessitent l'utilisation de cathéters de largage de large diamètre. Actuellement, la taille minimale de 22 Fr limite l'utilisation de cette technologie aux patients pesant plus de 30 Kg. Ceci limite significativement la population de patients candidate. Il en résulte qu'un grand nombre d'enfants avec une dysfonction de la voie VD-AP vont nécessiter plusieurs ré-interventions avant l'âge adulte. Avec les progrès continus de cette technologie, la miniaturisation des systèmes de largage doit être une priorité, afin de permettre aux jeunes patients de bénéficier de cette technologie.

V – OBJECTIFS.

Bien que plusieurs milliers de patients aient été actuellement traités à l'aide de ces dispositifs innovants, le recul à moyen terme (5 ans) n'est pas connu. D'importantes différences existent avec les bioprothèses implantées chirurgicalement, ces différences pouvant avoir un impact négatif sur la durabilité des stents valves. Tout d'abord, les stents valves sont soumis à un « traumatisme » direct. En effet, les feuillets valvulaires sont écrasés lors du sertissage (ou crimping) de la prothèse. Pour certaines prothèses (« balloon expandable ») un second écrasement des feuillets contre la paroi du stent survient lors du gonflement du ballon de valvuloplastie.

Enfin, une fois déployée à l'intérieure de la valve native pathologique, rien ne garantit que la géométrie tridimensionnelle obtenue de la prothèse soit celle qui assure un meilleur fonctionnement et une durabilité optimale. Nous avons montré, à cet égard, que le stent (supportant les feuillets valvulaires) de la prothèse Sapien-Edwards était toujours déformé après son déploiement dans des valves aortiques calcifiées. Une déformation de stent peut induire une distorsion valvulaire, elle-même responsable de détérioration prématurée de la prothèse (134, 135).

Bien que conceptuellement possible, l'existence même et les conséquences éventuelles du traumatisme valvulaire subi lors du déploiement de ces prothèses, a été très peu étudié. Ils n'ont jamais fait l'objet d'une publication. Pouvant altérer la durabilité des

SV, il va représenter un problème majeur pour le future de cette technique. Le but de la première partie de notre travail va donc être, de démontrer l'existence d'un tel traumatisme et de caractériser ses conséquences tant sur le plan histologique que du comportement mécanique des feuillets valvulaires et de comparer leur sévérité entre les SV expansibles au ballon et auto-expansibles (étude I).

Dans la deuxième partie, nous allons évaluer la faisabilité de la réduction par voie endovasculaire, du calibre de l'AP, dans un modèle animal de voie pulmonaire élargie. Le réducteur utilisé est un prototype différent des 2 modèles déjà décrits dans la littérature (128,136). Notre travail sera divisé en deux études expérimentales. L'étude I expérimente la technique transventriculaire en évaluation aigue et l'étude II la voie endovasculaire est une étude chronique.

ÉTUDE I.

I– OBJECTIFS.

- Étudier l'impact du sertissage (« crimping ») et/ou de l'expansion par ballon de SV sur la structure (Analyse histologique) et sur le comportement mécanique de leurs feuillets valvulaires (Analyse mécanique).

II – MATÉRIELS ET MÉTHODES.

A – Fabrication des stents valves.

Les SV évaluées sont des bioprothèses composées d'une armature métallique (stent) et d'un tissu biologique (péricarde bovin).

12 SV ont été fabriquées, puis utilisées pour chacune des 2 études (l'étude histologique et l'étude mécanique). Chaque prothèse consistait en 3 feuillets de péricarde bovin cousus sur un stent métallique (Figure 1).

1 – Péricarde :

Le matériel biologique utilisé pour la fabrication des SV était du péricarde bovin obtenu d'un abattoir.

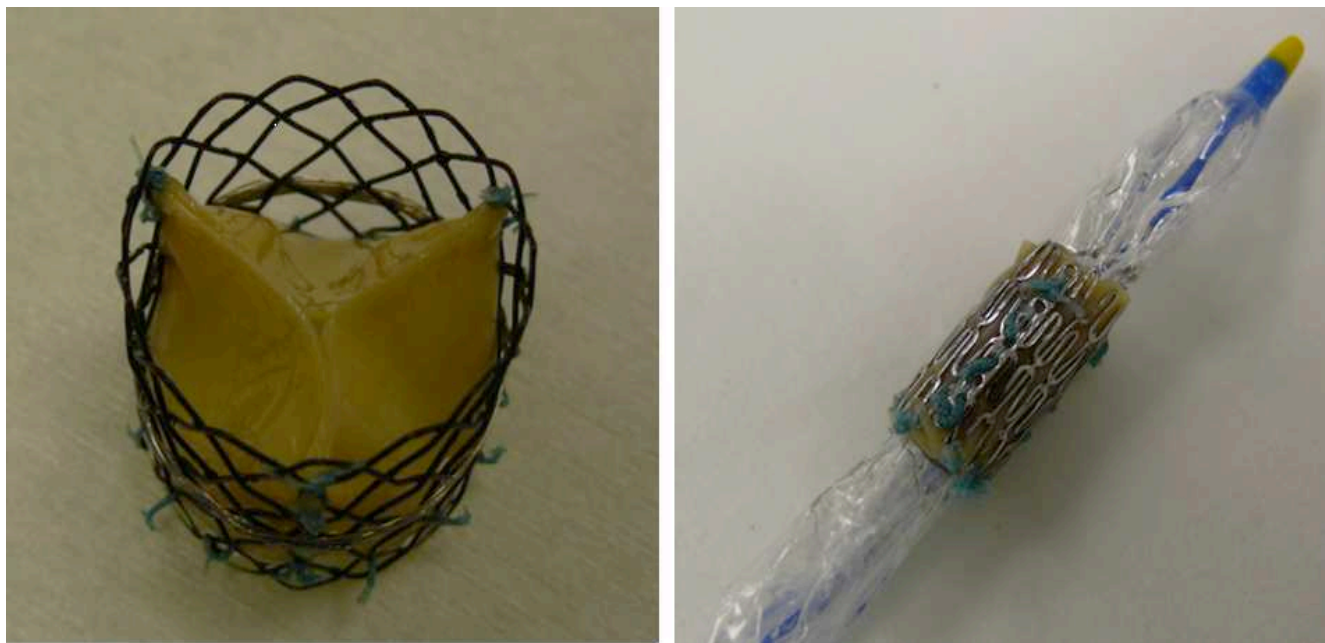


Figure 1: (*à gauche*) SV autoexpansible consistant en 3 feuillets de péricarde bovin suturés dans un stent en Nitinol, (*à droite*) Vue d'un SV expansible au ballon, fait d'un stent en Acier et de 3 feuillets de péricarde bovin, sertie sur un ballon Numed de 23 mm de diamètre (crimping).

Les animaux ont été sacrifiés à l'âge de 9 et 12 mois. Une fois prélevé, les péricardes ont été transportés au laboratoire, dans une solution saline isotonique (0.9% chlorure de sodium) à 4°C, avec un système tampon (HEPES) maintenant le pH à 7.4. Chaque péricarde était préparé méticuleusement. Le tissu graisseux était réséqué. Le tissu provenant du péricarde pariétal antérieur (couvrant les ventricules droit et gauche) a été utilisé pour la fabrication des SV.

Une fois sélectionné, le péricarde était fixé dans une solution de glutaraldéhyde 0,625% (pH 7.4) préparée à partir d'une solution de glutaraldéhyde 25% (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

2 – Feuilletts valvulaires :

Le péricarde sélectionné était découpé en feuilletts valvulaires de forme rectangulaire : 16mm de hauteur et 26mm de longueur. L'épaisseur des feuilletts péricardiques variait de 0,35 à 0,45mm. Elle était mesurée avec un micromètre de type Mitutoyo d'une précision de $\pm 3\mu\text{m}$ à 20°C. Les feuilletts étaient stockés dans une solution glutaraldéhyde 0.625% jusqu'à leur utilisation.

3 – Stents :

Deux types de stents étaient employés.

Le premier était un stent en acier inoxydable provenant de valves percutanées Sapien-Edwards (Edwards, Irvine, Californie) non implantées chez l'homme pour des raisons techniques indépendantes de la prothèse. Le déploiement de ce stent requérait l'inflation d'un ballon (« balloon expandable »).

Le second était un stent auto-expansible, en nitinol tressé (Cormove, Ivry le Temple, France).

Dans tous les cas, les stent utilisés (acier ou nitinol) servaient à la fabrication de SV de 23mm de diamètre externe.

4 – Stents-valves :

Chaque SV comportait 3 feuillets de péricarde. Ceux-ci étaient directement suturés à la face interne des stents par des points séparés de fil tressé 5/0 non résorbable (Ethicon, Issy-les-Moulineaux, France). Aucune jupette (en tissu ou non), n'a été incorporée aux prothèses (Figure1).

En position fermée, les péricardes s'affrontaient par leur face rugueuse. Les SV (n=12), ont été réparties en 2 groupes, de même effectif, selon la nature de leur stent (acier, nitinol). Après fabrication, ces prothèses étaient conservées dans une solution de glutaraldéhyde 0.625% jusqu'à leur utilisation.

B – Protocole.

Avant leur utilisation, les prothèses sont rincées dans une solution de sérum physiologique (3 bains successifs pendant 10 min) afin d'éliminer la glutaraldéhyde non fixée.

1 – Groupes expérimentaux.

Trois groupes expérimentaux étaient constitués pour chaque étude (étude histologique et étude mécanique):

- Groupe A (Groupe compression + expansion par ballon): Il comportait 6 prothèses par étude. Ces prothèses avaient été fabriquées à partir de stents en acier, expansibles par ballon.

- Groupe B (Groupe compression) : Il comportait 6 prothèses par étude. Ces prothèses avaient été fabriquées à partir de stents auto-expansibles en nitinol.

- Groupe C (Groupe témoin): Il comportait 18 feuillets valvulaires péricardiques, provenant du même lot servant à la fabrication des SV.

2 – Déroulement de l'expérimentation.

Le protocole expérimental dans chaque groupe était le suivant :

- Groupe A : Les 6 prothèses étaient comprimées et serties sur un ballon de 23 mm (Numed, Cornwell, ON) (Figure 1). Elles étaient ensuite immergées dans un bain de sérum salé, afin de prévenir le dessèchement des feuillets valvulaires. Après 30 min, elles étaient déployées par inflation du ballon. Le déploiement complet était obtenu en 3 à 4 secondes.

- Groupe B : Les 6 prothèses étaient comprimées progressivement, puis introduites dans un tube en Téflon 21Fr (diamètre interne). Elles étaient maintenues ainsi comprimées pendant 30 min. Afin de prévenir leur dessiccation, les SV étaient régulièrement « flushées » par du sérum salé, à la température ambiante. Après 30 min, les SV étaient déployées par retrait du tube de Téflon.

- Groupe C : Les feuillets péricardiques n'ont pas été fixés à des stents. Ils ont subi la même évaluation (cf. infra) que les feuillets provenant des 2 groupes précédents.

Après le déploiement prothétique, (par levée de la compression ou par inflation du ballon), les feuillets des différentes prothèses étaient réséqués à l'aide d'un bistouri, en prenant soin de ne pas traumatiser le « corps » du feuillet. Lors de la découpe, chaque feuillet était maintenu à l'aide d'une pince atraumatique placée uniquement au niveau du bord libre. Une fois les feuillets détachés de la prothèse, leur bord libre était réséqué.

Les feuillets valvulaires étaient ensuite stockés, dans une solution de glutaraldéhyde jusqu'à leur étude histologique, ou bien dans une solution de sérum salé (à température ambiante) avant l'étude mécanique.

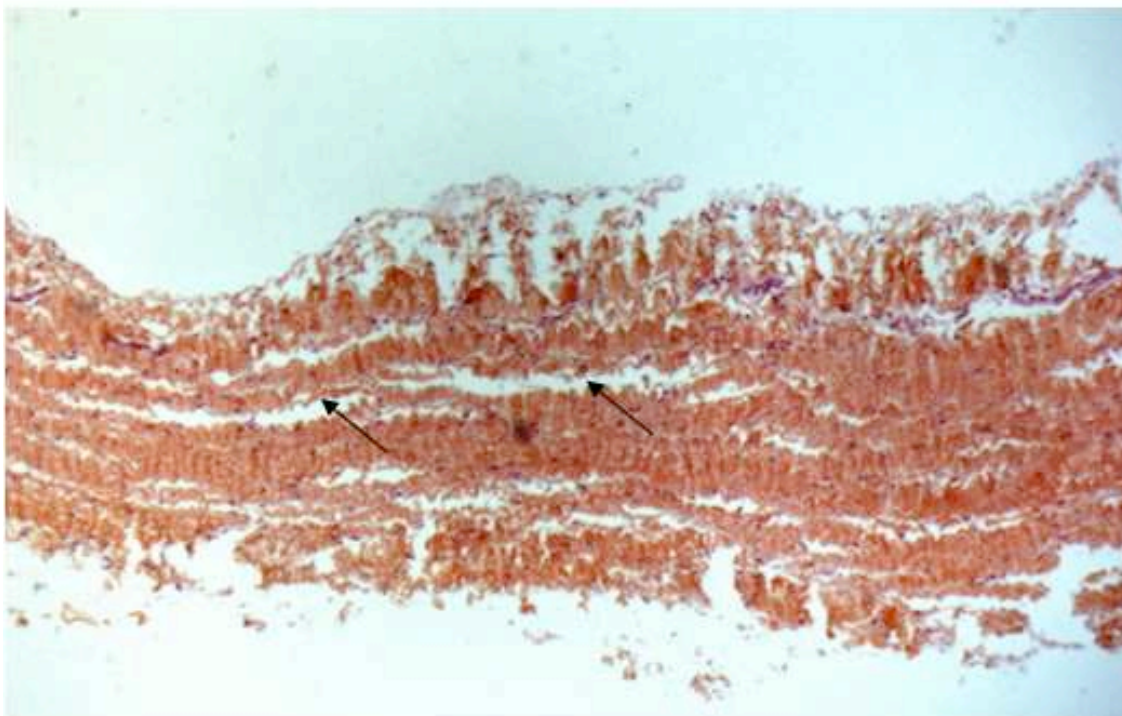
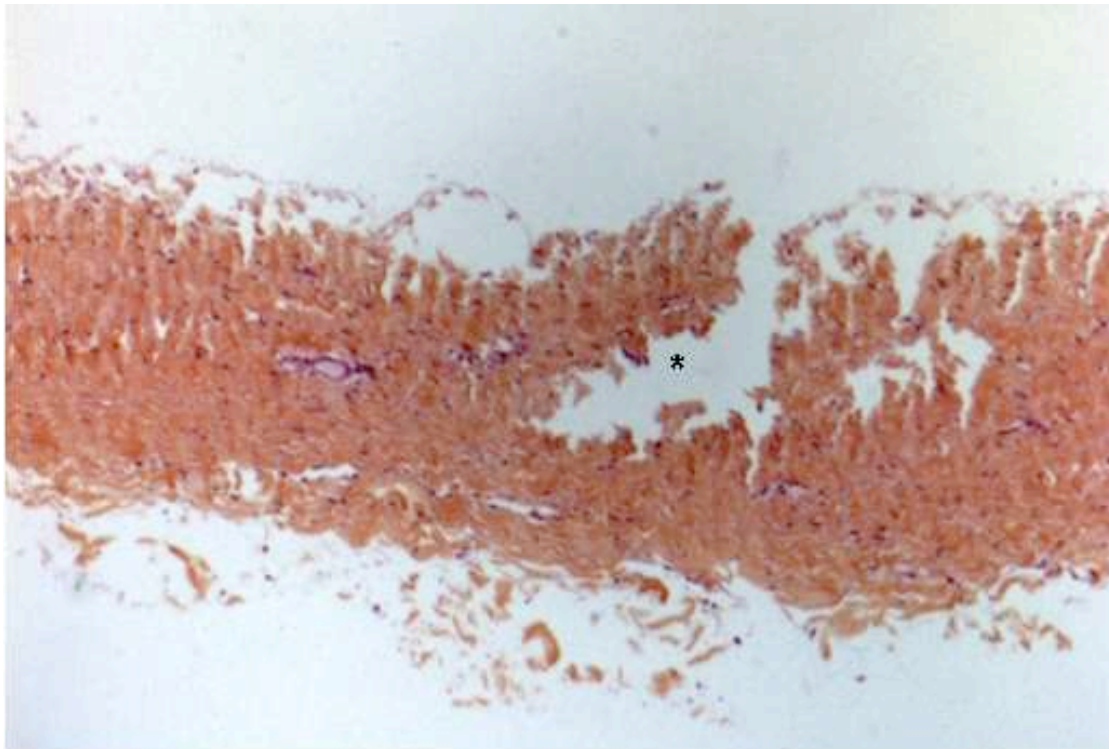


Figure 2: (En haut) Aspect typique de fracture transversale (Astérix) et de clivages longitudinaux (Flèches) (En bas) (Coloration H&E; Grossissement x5) dans un SV expansible au ballon.

C – Étude histologique.

L'évaluation a été réalisée sur les feuillets péricardiques provenant des 3 groupes. Le groupe A ou groupe Acier, ayant subi le sertissage et la dilatation au ballon.

Le nombre de feuillets étudiés était de 9, 9 et 18 pour le groupe A, le groupe B et le groupe C respectivement.

L'analyse macroscopique des pièces précédait l'analyse microscopique.

Les feuillets étaient inclus en paraffine, puis découpés au microtome (sections de 5µm d'épaisseur). Une coloration au H&E était effectuée. Les spécimens étaient analysés au grossissement x5 et x20. Pour chaque grossissement, 3 champs étaient sélectionnés de manière aléatoire et photographiés.

Les fractures transversales et les clivages longitudinaux étaient les 2 lésions basiques les plus fréquemment retrouvées au niveau des feuillets des SV (Figure 2). Les fractures transversales débutaient fréquemment au niveau de la surface et s'étendaient plus ou moins en profondeur dans les feuillets péricardiques. Les clivages longitudinaux prenaient origine dans le corps des feuillets et s'étendaient parallèlement à leur grand axe.

Au grossissement x5, le nombre de clivages longitudinaux (dans l'épaisseur du corps des feuillets) était déterminé. Seules les lésions significatives (ie, de taille « suffisante »),

étaient prises en compte. Un clivage était considéré (de manière arbitraire) comme significatif, si son épaisseur et sa longueur excédait respectivement 3% et 15% de l'épaisseur et de la longueur du fragment dans le champ. De la même manière, les fractures transversales étaient considérées comme significatives quand leur longueur dépassait 15% de l'épaisseur du péricarde. Le nombre de fractures et de clivages par champs était déterminé au grossissement x5. En ce qui concerne la quantification des fractures transversales, les biais et limites d'agrément, déterminés par la méthode de Bland-Altman, étaient de 0,2 (-1,5 – 1,9) et 0,3 (-1,6 – 2,2) pour la variabilité intra- et inter-observateur, respectivement. En ce qui concerne la quantification des clivages longitudinaux, les biais et limites d'agrément, étaient de -0,2 (-1,1 – 0,7) et -0,1 (-1 – 0,8) pour la variabilité intra- et inter-observateur, respectivement.

Au grossissement x20, un indice de dislocation était déterminé. Cet indice représentait la part (en %) de l'épaisseur des feuillets non occupée par les faisceaux de collagène. Sur chaque champ étudié, 10 lignes équidistantes (perpendiculaires au grand axe des feuillets) étaient reportées. Sur chaque ligne, le pourcentage des espaces « clairs » (= absence de faisceaux de collagène) était déterminé. La moyenne des pourcentages de chaque ligne représentait l'indice de dislocation. Les biais et limites d'agrément, déterminés par la méthode de Bland-Altman étaient de 1,3% (3,6% - 6,2%) pour la variabilité intra-observateur et de -1,9% (-6% - 2,2%) pour la variabilité inter-observateur.

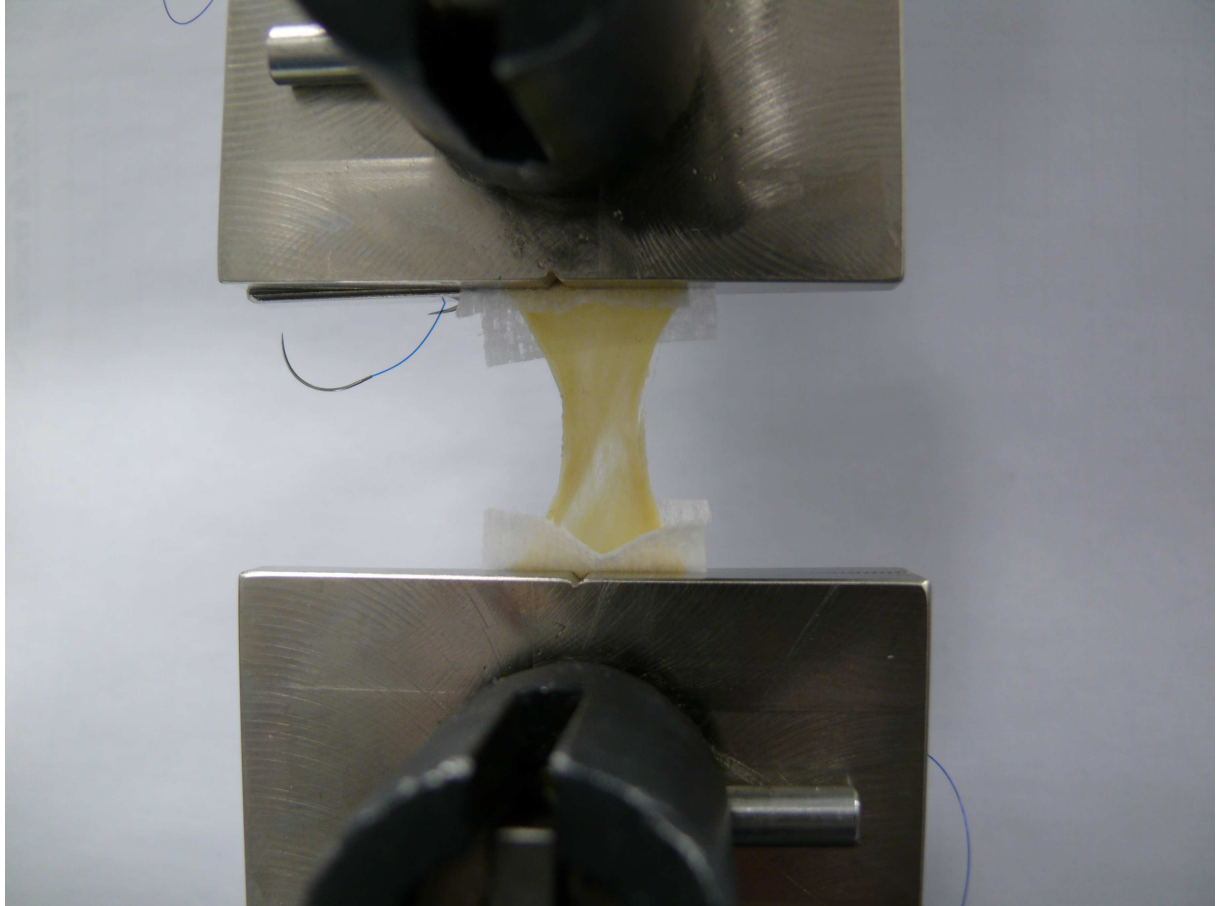


Figure 3 : Vue photographique montrant le feuillet péricardique étiré entre les mors de la machine de traction « Adamel Lhomargy ». On voit bien l'étirement et la rupture du feuillet péricardique.

D – Étude mécanique.

L'évaluation mécanique a été réalisée sur les trois groupes de feuillets péricardiques.

L'analyse est effectuée immédiatement après le prélèvement des feuillets.

1 – Biomécanique du péricarde.

Les biomatériaux ont un comportement viscoélastique en réponse à une force de traction. Le module élastique n'est pas constant au cours de la déformation. La relation mathématique entre la force de traction et l'étirement a la forme d'une parabole de second degré. La relation stress (contrainte) - déformation est du type « $Y=ax^2+bx$ ». La courbe qui en résulte n'est pas linéaire.

Le péricarde est un tissu biologique au comportement élastique anisotropique. Sa rigidité est plus marquée en circonférence et plus basse selon l'axe base/apex. Ce caractère anisotropique est maintenu par la fixation à la glutaraldéhyde (137). Le stress à la rupture pour le péricarde est situé aux alentours de 10-15 MPa selon les publications antérieures (138).

Notre expérimentation va consister à mesurer et enregistrer la relation traction/étirement dans l'axe de la longueur de chaque feuillet en forme d'une courbe générale. Les résultats obtenus nous donnent une courbe non linéaire avec des

différences qualitatives dans la réponse mécanique des différents feuillets. Les conditions initiales sont déterminées avec précision.

Cette courbe est constituée d'une partie initiale ascendante en forme de J (Figure 4) jusqu'au point de rupture, suivie d'une partie descendante jusqu'à la perte de charge. Pour comparer les différents feuillets la force de traction, la force de rupture et la longueur de l'étirement sont déterminés sur la courbe enregistrée. Le début de la déflexion sur la courbe force de traction/étirement définit le commencement de l'étirement.

A partir des résultats et de la courbe obtenus, nous déterminons la force et l'élongation à 50% de la force de traction maximale enregistrée et qui est désignée comme la force de traction à la rupture. Ensuite nous calculons le module de Young pour tous les feuillets. Ensuite nous allons réaliser une étude comparative des résultats entre les trois groupes de feuillets valvulaires.



Figure 4 : Représentation graphique de la relation entre la force exercée sur le prélèvement péricardique et son allongement.

2 – Test de traction uni-axiale.

La caractérisation mécanique du tissu des feuillets péricardiques, était réalisée sur une machine de traction Adamel Lhomargy. Chaque rectangle de feuillet péricardique était fixé, selon son grand axe, entre les 2 mords de l'appareil de traction (Figure 3). Pour prévenir toute déchirure au déplacement involontaire des feuillets, chacune de leurs extrémités était enrobée par un feuillet de Téflon. La distance entre les mords était fixée à 10mm pour tous les feuillets. La vitesse de traction (ou écartement des mords) était de 1mm/min. Au cours du déplacement, la tension exercée sur le péricarde est mesurée. L'élongation est poursuivie jusqu'à la rupture du matériau. Celle-ci se caractérise par une chute brutale de la tension au cours de l'élongation (Figure 4).

Les paramètres retenus pour l'analyse étaient, le stress (MPa) et l'étirement (%) à la rupture, ainsi que le module de Young (MPa).

Les paramètres étudiés ont été déterminés de la manière suivante :

➤ **Stress à la rupture (σ_R) :**

C'est le rapport entre la tension à la rupture (F_R) et la section du prélèvement à la rupture (S_r) : $\sigma_R = F_R / S_r$.

La section à la rupture a été calculée en utilisant le principe d'invariance du volume péricardique au cours de la traction. Ainsi, $S_r = S_0 \cdot L_0 / L_R$, où S_0 est la section initiale,

L_0 la longueur initiale du matériau et L_R sa longueur à la rupture. La tension σ_R a été exprimée en MPa.

➤ **Allongement à la rupture (ϵ_R) :**

C'est la variation relative (%) de la longueur du matériau (en traction) jusqu'à la rupture. Celle-ci est repérée par une chute brutale de la tension exercée.

➤ **Module de Young (Y):**

C'est la dérivée de la relation entre le stress (σ) et l'allongement du péricarde. Il a été mesuré à 50% de l'étirement à la rupture. Graphiquement, le module de Young correspond à la pente de la relation entre le stress (σ) et l'allongement (ϵ). Le module de Young a été exprimé en MPa.

E – Statistiques.

Les données quantitatives étaient exprimées sous la forme d'une médiane avec leurs extrêmes ou sous forme de moyenne \pm écart type.

Les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées avec le test de Kruskal-Wallis ou le test de Mann-Whithney.

Une différence était considérée comme significative en cas de $p < 0.05$.

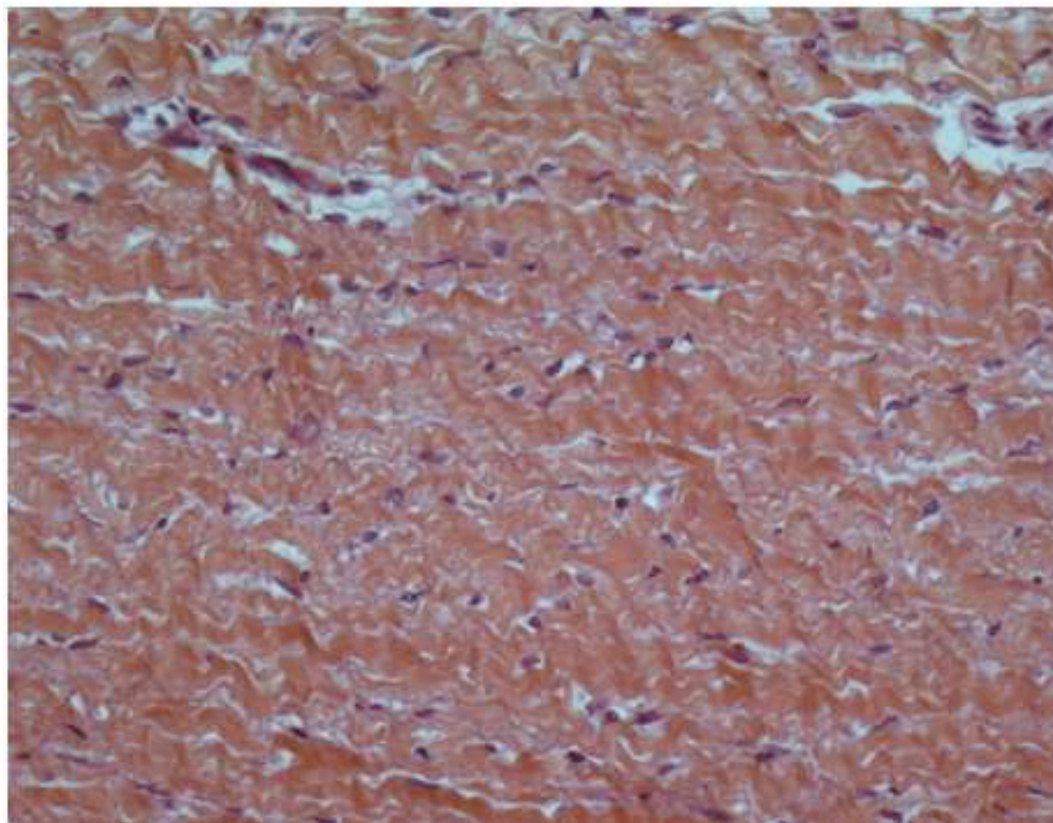
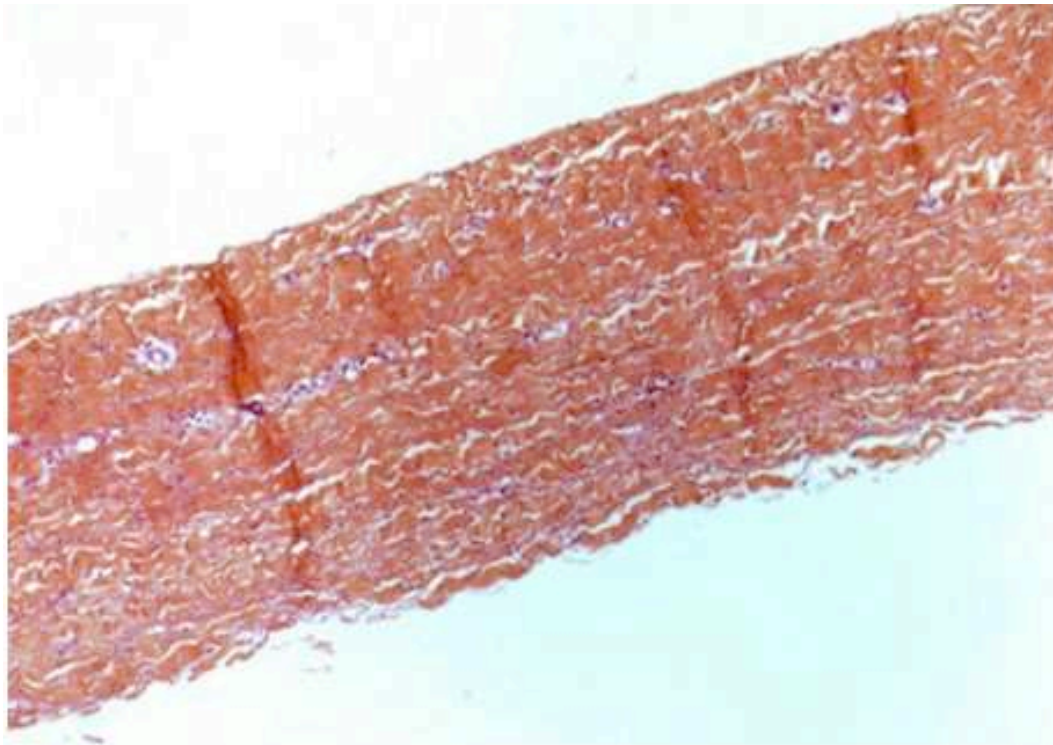


Figure 5 : Aspect microscopique du péricarde bovin témoin. L'architecture est bien conservée. On note l'aspect ondulé des fibres de collagène (Coloration H&E ; grossissement x5 (en haut) et grossissement x 20 (en bas)).

III – RÉSULTATS.

A – Étude histologique.

Immédiatement après le déploiement des SV, les feuillets avaient un aspect fripé qui disparaissait rapidement après immersion dans une solution de sérum physiologique. Cependant, il n'y avait aucune lésion traumatique macroscopique évidente à type de lacération, perforation ou déchirure.

A l'analyse microscopique, l'aspect du tissu péricardique apparaissait bien conservé dans le groupe control (Figure 5). L'aspect ondulé des fibres de collagène était bien visible. Des fractures de fibres de collagène étaient occasionnellement notées.

Par contre, des lésions microscopiques étaient constatées dans tous les feuillets provenant de SV déployés. Ces lésions consistaient en une rupture et fragmentation des fibres de collagène (Figure 2). Des fractures tissulaires horizontales et des clivages longitudinaux du péricarde étaient fréquents (Figure 2). Ces lésions avaient une distribution hétérogène. Des zones de tissus peu ou pas endommagés jouxtaient d'autres zones sévèrement altérées. La totalité de l'épaisseur du feuillet pouvait être concernée par ces lésions. La sévérité des lésions différait entre les feuillets d'une même prothèse.

Les fractures transversales étaient rarement retrouvées dans le groupe témoin. Elles étaient toujours de petite taille. Ceci n'était pas le cas dans les groupes A et B. Dans ces 2 groupes, des fractures profondes étaient retrouvées (Figure 6). Le nombre de fractures significatives par champs était de : 5 (0-13), 4 (0-9) et 0 (0-1) dans les groupes A, B et C, respectivement. Leur incidence était significativement plus élevée dans les groupes de SV (A et B) que dans le groupe témoin (groupe A vs C : $p < 0,001$; groupe B vs C : $p < 0,001$). Aucune différence n'était observée entre les groupe A et B ($p = 0,75$).

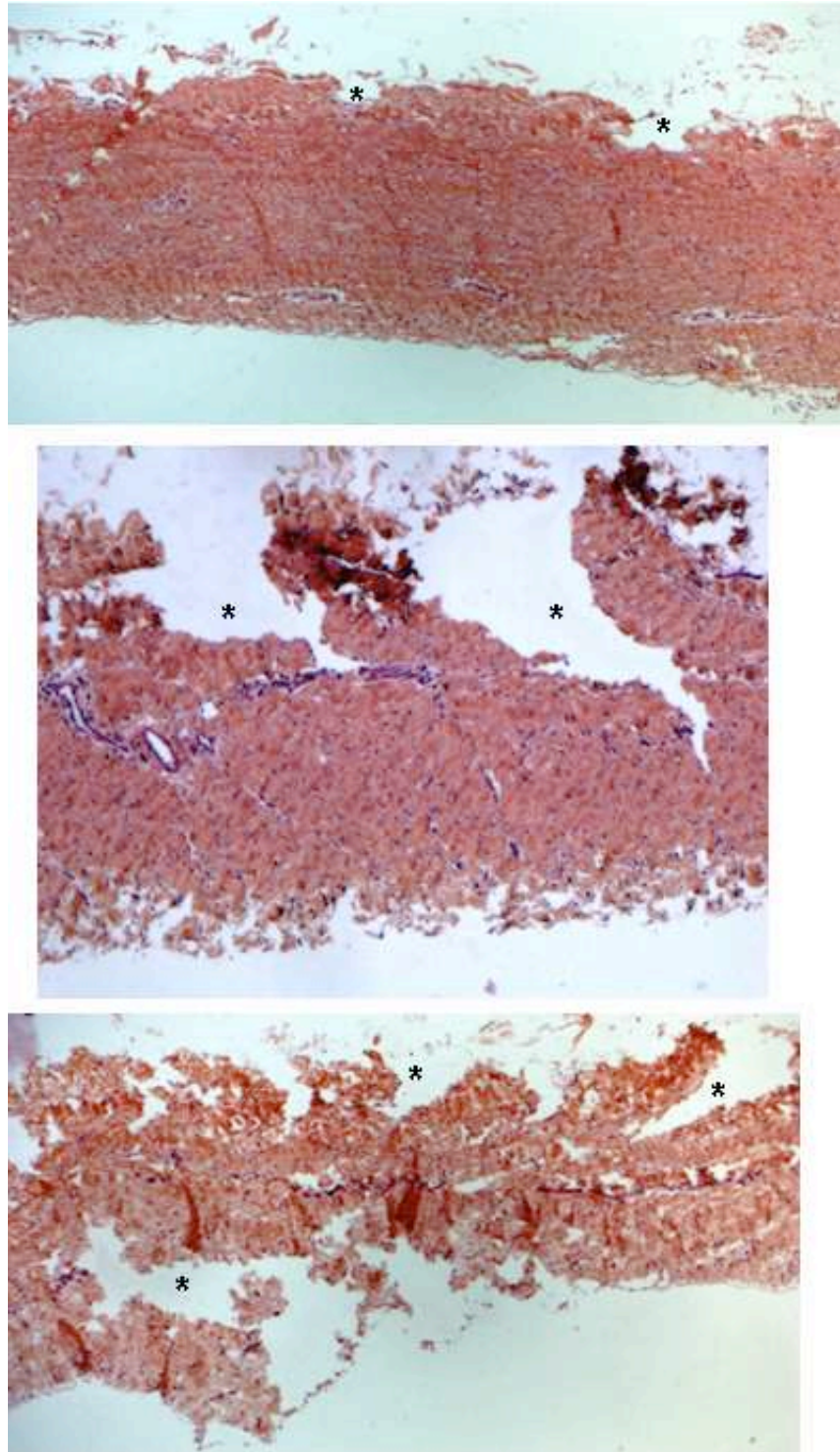


Figure 6 : Fractures transversales dans un péricarde bovin du groupe témoin (en haut), auto-expansible (milieu) et SV expansible au ballon (en bas). Noter l'aspect discret des fractures dans le péricarde témoin et l'aspect marqué dans les autres groupes de SV (Astérix) (coloration H&E; grossissement x5).

Les clivages longitudinaux étaient, par contre, retrouvés dans les 3 groupes de feuillets péricardiques. Dans le groupe témoin, ces clivages étaient habituellement fins et peu étendus (Figure 5). Cependant, dans les 2 autres groupes, d'importants clivages (larges et étendus) étaient fréquemment observés. Dans certains cas, ces clivages sont tellement larges, que le feuillet apparaissait complètement clivé en 2 parties (Figures 7 et 8). L'incidence de clivages significatifs dans le péricarde était de (nb par champs) : 3 (moyenne : 2,9, extrêmes : 0-7) dans le groupe A, 1 (moyenne : 1,75, extrêmes : 0-8) dans le groupe B et 1 (moyenne : 1, extrêmes : 0-5) dans le groupe C. L'incidence était significativement plus élevée dans les groupes A et B comparativement au groupe C ($p < 0,001$ dans les deux cas). Les clivages étaient également plus fréquents dans les feuillets péricardiques provenant des SV en acier (groupe A) comparativement aux SV en nitinol (groupe B) ($p = 0,019$).

L'indice de dislocation était significativement plus élevé dans les groupes A et B comparativement au groupe témoin (groupe C): 24,2 (14 - 61,3), 27,5 (12,1 - 53,6), 16,4 (7,4 - 31) respectivement ($p < 0,001$). Il n'y avait par contre, aucune différence statistique significative, entre les groupes de SV ($p = 0.87$).

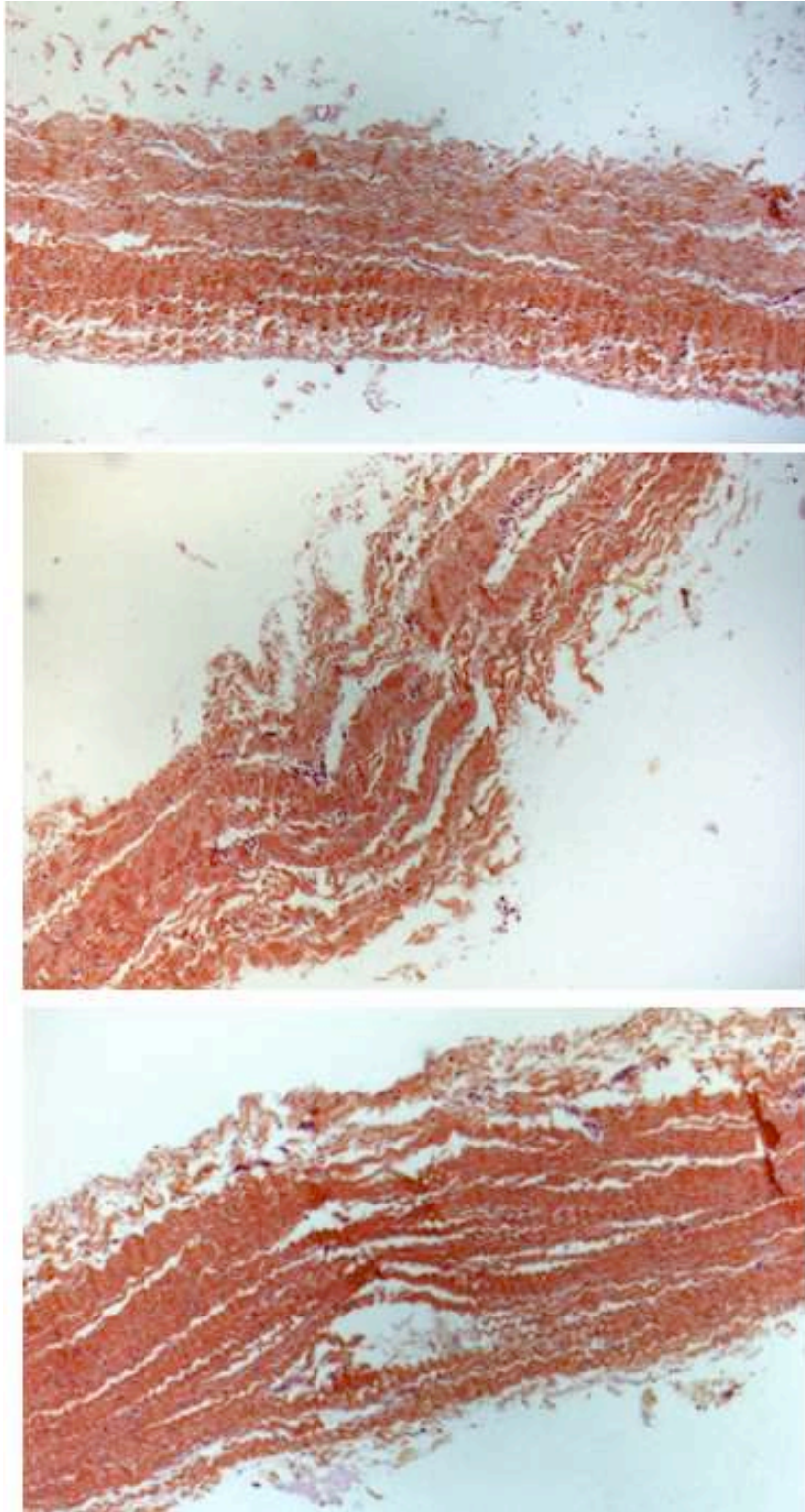


Figure 7 : Clivages longitudinaux dans le péricarde bovin des groupes témoins (en haut), SV auto-expansible (au milieu) et SV expansible au ballon (en bas). Noter l'aspect fin (quand il étaient présents) des clivages dans le groupe de péricarde témoin et ceux d'aspect étendu dans les 2 autres groupes de SV. (Coloration H&E; grossissement x5).

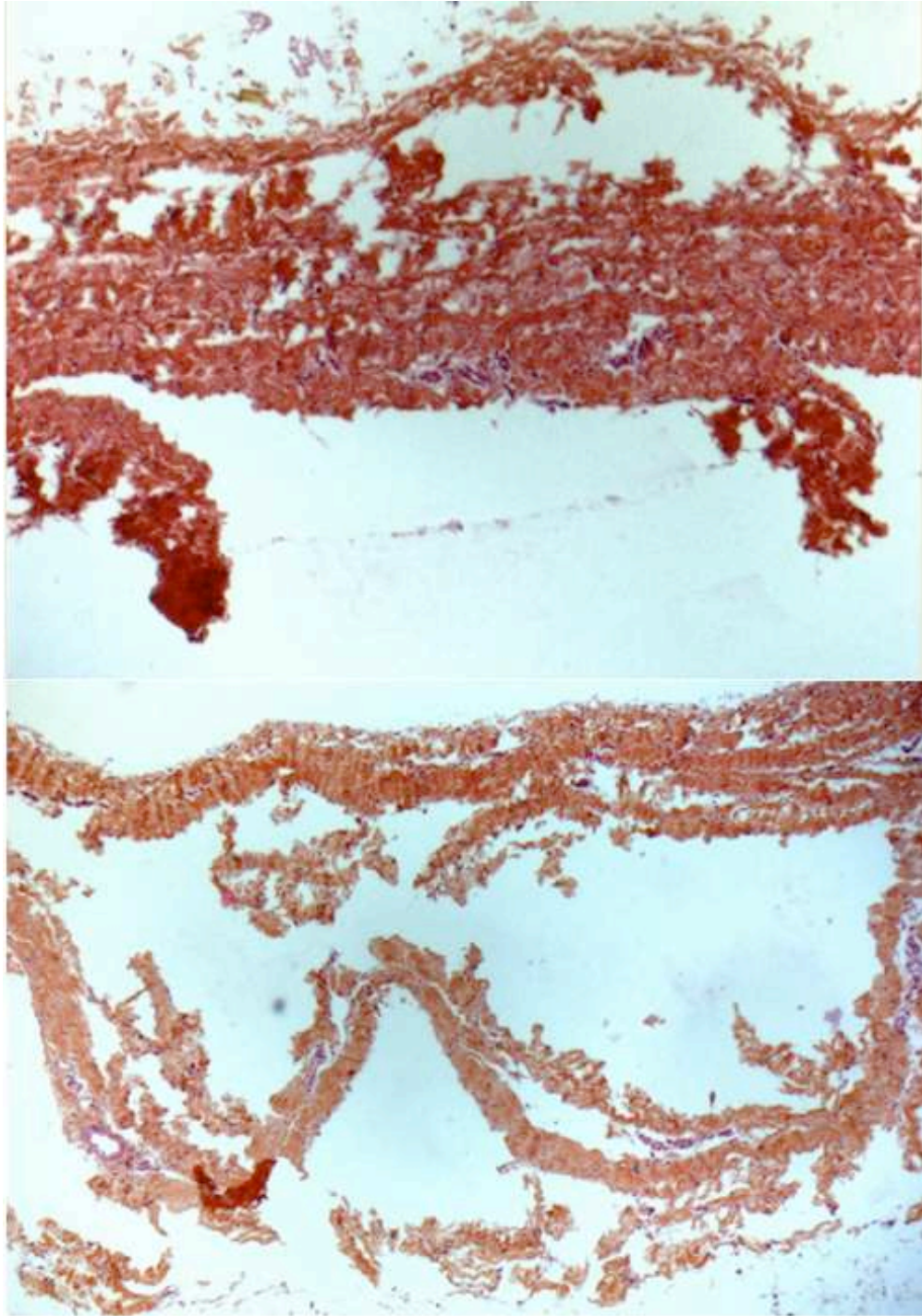


Figure 8 : Vue microscopique d'un feuillet de péricarde bovin d'une SV auto-expandable (en haut) et d'une SV expansible au ballon (en bas). Les deux feuillets étaient disloqués en 2 parties par un large clivage longitudinal (coloration H&E; grossissement x5).

B – Étude mécanique.

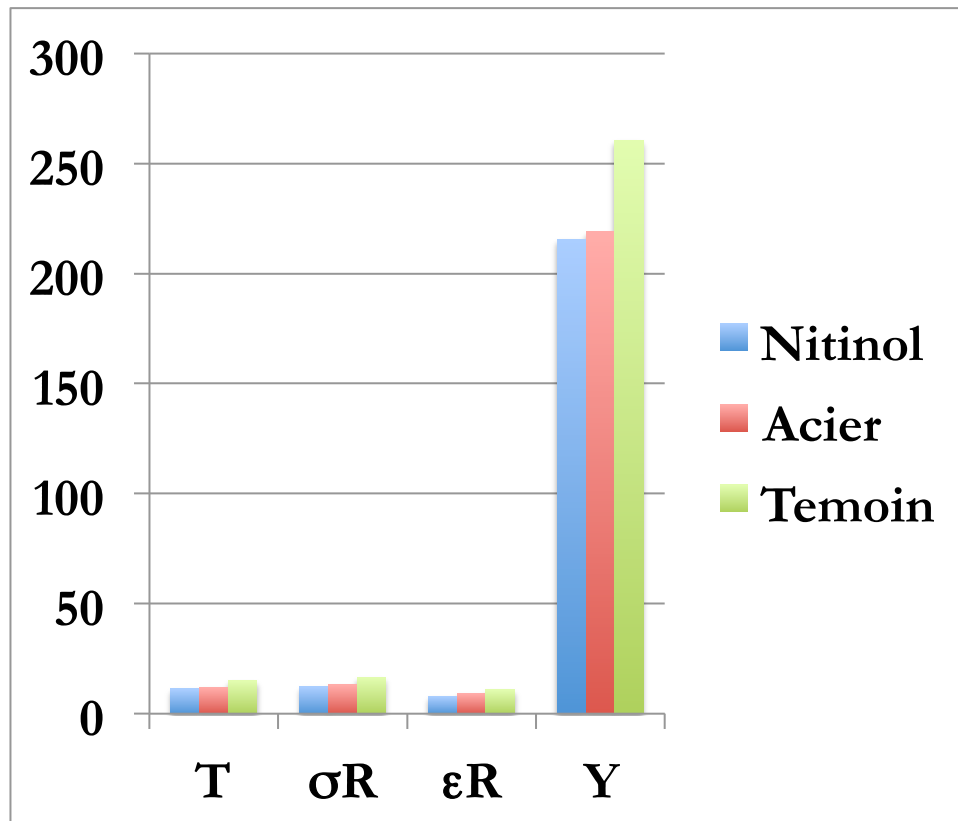
Comme cela a été rapporté auparavant dans des études mécaniques portant sur le tissu péricardique, la relation stress/allongement au cours d'une traction uni-axiale portant sur les feuillets péricardiques n'est pas linéaire. Les détails de ce comportement ont été décrits par Radjeman et al (139).

Dans notre étude, les résultats obtenus en terme de tension (N), du stress (Mpa), de l'élongation (%) et du module de Young (Mpa) à la rupture, dans les 3 groupes, ont été rapportés dans le tableau 1 et sur la figure 1.

Pour chacune de ces variables, nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative entre les 3 groupes comparés. Il est à signaler que la variabilité observée était importante pour les différents paramètres mécaniques.

**Tableau 1 : Tableau comparatif des moyennes écart type et extrêmes
des 3 groupes.**

Colonne1	ACIER	NITINOL	TEMOIN
TENSION A LA RUPTURE (Newton)	77,5 ± 43,11 (31,8-155)	72,51 ± 36,18 (27-130,4)	96,17 ± 44,15 (30,6-154,4)
STRESS A LA RUPTURE (Mpa)	13,29 ± 7,51 (5,31-26,73)	12,27 ± 6,18 (4,46-21,93)	16,55 ± 7,52 (5,75-26,26)
ELONGATION A LA RUPTURE (%)	9,35 ± 1,53 (6,96-11,68)	8 ± 1,21 (5,88-10,1)	10,945 ± 4 (7,64-20,42)
MODULE DE YOUNG (Mpa)	218,89± 122 (78,79-434)	215,57± 106,86 (93,42-430)	260,36 ± 126,07 (57,64-468,76)



Graphique 1 : Représentation graphique des différents paramètres mécaniques obtenus au cours d'un test de traction uni-axiale.

T : Traction à la rupture

σ_R : Stress à la rupture

ϵ_R : Allongement à la rupture

Y : Module de Young

IV – DISCUSSION.

Le traumatisme des feuillets valvulaires des valves percutanées est actuellement considéré comme une limite potentielle, concernant leur durabilité (140). Notre étude a clairement démontré qu'un tel traumatisme existait bien après sertissage (crimping) et déploiement des SV auto-expansibles ou expansibles au ballon. Un autre fait important de cette étude était que certaines des lésions traumatiques observées (clivages longitudinaux du péricarde) étaient plus fréquentes avec les SV expansibles par ballon.

En pratique clinique actuelle, 2 types de SV sont utilisés au cours du TAVI, la Sapien-Edwards (Edwards Lifesciences, CA) et la CoreValve (Medtronic Inc, MN). Ces 2 prothèses comportent 3 feuillets de péricarde, qui sont nécessairement comprimés avant l'implantation. Plusieurs milliers de patients ont bénéficié de cette procédure depuis le premier cas rapporté en 2002. Malgré cela, la préservation de l'intégrité structurelle du péricarde après déploiement des prothèses n'a jamais fait l'objet d'étude contrôlée.

Dans une étude antérieure, nous avons rapporté que de telles lésions (fracture des fibres de collagène, dislocation du tissu péricardique) étaient présentes dans tous les feuillets prélevés sur 4 prothèses Sapien-Edwards (141). Ces lésions ont été considérées d'origine traumatique. Dans cette étude, cependant, le péricarde provenant des valves Sapien-Edwards a été comparé à du péricarde bovin expérimental prélevé sur des

animaux provenant d'un abattoir. Afin de confirmer (ou réfuter) la survenue de telles lésions d'origine traumatique dans les feuillets péricardiques de SV déployées, du péricarde bovin provenant d'une même et unique source a été utilisé dans la présente étude expérimentale.

Sans aucun doute, le sertissage de SV, ainsi que leur déploiement est associé à un traumatisme tissulaire, comme cela a été rapporté dans la section Résultats. La présence de ce traumatisme tissulaire a récemment été décrite par une autre équipe (140). De Buhr et al. ont observé des plages de fractures des fibres de collagène, dans les feuillets de péricarde bovin provenant de SV déployées par ballon. Ce traumatisme tissulaire pourrait être induit par le sertissage et/ou par le déploiement. Le traumatisme se produisait certainement durant le sertissage étant donné la présence des lésions observées dans les 2 groupes de SV. Le fait que les clivages longitudinaux aient été plus fréquents dans les SV expansibles au ballon, suggère que l'inflation du ballon contribuerait aussi au traumatisme. L'écrasement et le cisaillement du péricarde entre le stent d'un côté et le ballon de l'autre pourraient expliquer ces lésions tissulaires.

La durabilité de toute bioprothèse est essentielle pour son indication. Au jour d'aujourd'hui, la durabilité à moyen (5 ans) et long-terme (10 à 15 ans) des valves percutanées reste inconnue. D'un point de vue théorique, les altérations structurelles du péricarde peuvent entraîner une accélération du processus de détérioration valvulaire selon plusieurs mécanismes. Tout d'abord, les fractures de fibres de collagène

pourraient créer de nouveaux sites de dépôt de calcium. Les calcifications ont été associées à des zones de détérioration du collagène dans certaines études expérimentales (142). Ensuite, la désorganisation du réseau de collagène du péricarde traumatisé pourrait aussi altérer l'élasticité tissulaire, ce qui pourrait être à l'origine d'un accroissement du stress appliqué aux feuillets valvulaires. Une augmentation du stress sur les feuillets a été associée à un processus de calcification valvulaire accélérée (142, 143). Enfin, les lésions traumatiques pourraient entraîner une augmentation de la perméabilité aux protéines plasmatiques. Des plages d'insudation plasmatique ont été décrites dans des dégénérescence de bioprothèses Ionescu Shiley's. Ces plages étaient associées à des calcifications (144). Il faut noter que ce type de lésions a récemment été rapporté pour des prothèses Sapien-Edwards explantées (141).

Dans cette étude expérimentale, les lésions observées dans les SV serties et déployées, étaient plus prononcées que celles observées dans une étude antérieure avec des prothèses Sapien-Edwards (141). Ces différences pourraient être liée à l'importance de la compression (21 Fr au lieu de 22 Fr), à la durées de la compression (30 min contre habituellement 15-20 min), à la sélection du péricarde (l'élasticité du tissu n'a pas été utilisée comme critère de sélection) ainsi qu'à l'origine du péricarde (les propriétés physiques sont probablement dépendantes de l'espèce bovine). Malgré toutes ces différences, les lésions traumatiques ont, cependant, également été observées avec les bioprothèses Sapien-Edwards (141).

Dans notre étude, le déploiement des SV a été réalisé « ex vivo ». Il est probable que les lésions traumatiques des feuillets valvulaires soient plus sévères « in vivo ». En effet, dans ce cas là, la pression d'inflation du ballon pourrait être plus importante afin de forcer la résistance de la valve et/ou de l'anneau aortique natifs, peu compliants, surtout dans le cas d'un rétrécissement aortique calcifié. Des lacérations des feuillets pas les excroissances calcaires de la face ventriculaire des feuillets aortiques pourraient être un autre mécanisme de lésion tissulaire au cours du déploiement valvulaire.

Le fonctionnement valvulaire, aortique en particulier, nécessite une rigidité circonférentielle (évite la redondance et donc la distorsion) et une élasticité radiale (améliore la coaptation). Cette valve doit être suffisamment souple pour avoir une ouverture/fermeture efficace, et suffisamment rigide pour maintenir son intégrité, éviter une rupture par fatigue de flexion, éviter une dégénérescence précoce et ralentir la dégénérescence graduelle inévitable à long-terme. La rigidité des feuillets valvulaires dépend de l'épaisseur du feuillet valvulaire et de son module élastique. Elle doit être relativement faible là où la flexion est importante (la commissure car la rotation est de près de 65°). Relativement car, la rigidité à ce niveau est essentielle pour maintenir l'intégrité du feuillet, et éviter la fatigue de flexion, cause importante de la rupture valvulaire à ce niveau.

Ce comportement mécanique, nécessite un équilibre entre rigidité et élasticité. Cet équilibre est lié à la présence des fibres de collagène, d'élastine, à la matrix de protéines

libres, ainsi qu'à leur intégrité dans le feuillet valvulaire. Il est essentiel au bon fonctionnement de la valve.

Comme cela a été clairement démontré dans notre étude histologique, il y'a une nette altération tissulaire des feuillets valvulaire des SV implantées. La rupture des fibres de collagène et l'insudation plasmatique sont probablement à l'origine d'une altération du comportement mécanique des feuillets péricardiques après le sertissage et le largage des SV.

Munnelly et al. ont récemment étudié les effets du sertissage (crimping) sur le péricarde bovin, et l'ont comparé au tissu de la veine cave inférieure de porc (145). Les auteurs ont comparé les propriétés structurelles et mécaniques des deux tissus après compression. Ils ont constaté un épaissement important du péricarde bovin après tannage à la glutaraldéhyde et compression, rendant ces propriétés mécaniques très aléatoires. Ils ont constaté d'importants changements au niveau de la surface du péricarde testé, avec de sévères fractures observées au microscope électronique. Ils ont également montré une nette altération de l'élasticité du péricarde après compression, plus prononcée que pour le tissu vasculaire de la VCI de porc. Après avoir montré l'existence du retentissement structurel et mécanique du sertissage sur le tissu péricardique, les auteurs l'ont comparé au tissu vasculaire de la VCI de porc. Le tissu de la VCI de porc serait moins altéré par la compression, avec un meilleur comportement mécanique, moins de lésions à la microscopie électronique et moins de calcifications. Les auteurs ont suggéré que le tissu de la VCI pourrait être une bonne alternative au

péricarde bovin, pouvant procurer une plus longue durabilité des SV percutanées. Ils se proposent d'en évaluer la réponse aux testes de fatigue ainsi que les moyens d'en réduire la calcification.

Nous n'avons pas observé de tels effets. Contrairement à l'étude précédente, nous n'avons pas tenu compte de l'orientation du matériau. L'absence d'effet peut donc résulter d'un manque de puissance de notre étude. L'hétérogénéité des lésions au sein d'un feuillet et au sein d'une valve devrait conduire à des altérations différentes du comportement mécanique du péricarde où, dans une certaine mesure, ces propriétés devraient être proches d'un Feuillet à l'autre au sein d'une même valve.

L'homogénéité des propriétés mécaniques au sein d'un feuillet valvulaire a un rôle important pour le bon fonctionnement en ouverture ou en fermeture. Arcidiacono et al (146) avec une modélisation informatique, ont démontré qu'une faible différence de rigidité des feuillets péricardiques a un impacte sur la dynamique d'ouverture et de fermeture des feuillets valvulaires, entraînant un stress plus important sur les propriétés mécaniques des feuillets, et sur l'homogénéité dans une même valve.

Nous n'avons pas étudié le comportement du péricarde porcine après compression du stent. Même si le sertissage peut être délétère au péricarde porcine (stress de compression aigue), les résultats de notre étude ne peuvent donc pas être extrapolé à la prothèse CoreValve.

Etant donné l'impact potentiel des lésions tissulaires sur la durabilité des SV à long-terme, des efforts doivent être déployés dans le but de comprendre les mécanismes sous-jacents à ce processus. Une meilleure compréhension de ce phénomène devrait aboutir à une stratégie préventive efficace. Dans le même temps, il faut être très prudent avant d'étendre les indications du TAVI aux patients à faible risque chirurgicale.

ÉTUDE II.

I – OBJECTIFS.

- Étudier la faisabilité de l'implantation, par voie endovasculaire, sans élargissement préalable de la voie pulmonaire, d'un réducteur infundibulo-pulmonaire et suivie d'une valvulation pulmonaire par une stent-valve.

- Évaluer le devenir à court terme (2 mois) du réducteur et de la stent-valve implantés par voie endovasculaire.

II – MATÉRIELS ET MÉTHODES.

A – Dispositif.

1 – Réducteur infundibulo-pulmonaire. (Figure 1)

Il comporte deux parties :

- Un stent auto-expansible externe formé d'une tresse d'un fil de Nitinol (diamètre = 0,35 mm), spontanément radio-opaque. Ce cylindre externe est destiné à s'impacter dans la paroi vasculaire.

- La partie interne est formée d'un tissu de polyester (Dacron). Elle comporte une partie centrale, cylindrique d'un diamètre de 20mm. Ce cylindre est fixé au stent externe par deux disques en Dacron, si bien que la forme générale de la partie en tissu du dispositif est celle d'un diabololo (Figure 1). Elle est destinée à recevoir la stent-valve et

son diamètre correspond exactement au diamètre externe de la stent-valve. Elle présente un orifice latéral pour le passage du lasso de remobilisation (cf. dispositif de largage).

- Le réducteur peut être fabriqué dans tous les diamètres et longueurs souhaités. Sur la base de travaux préliminaires, la longueur du dispositif déployé a été fixée à 30mm, afin qu'il soit adapté à un grand nombre de voies pulmonaires. Son diamètre externe est celui du diamètre de l'AP majoré de 10-20 %, afin d'assurer un ancrage satisfaisant. Nous avons utilisé dans notre étude des dispositifs de 35mm de diamètre externe.

- Bien que la forme en diabololo de la partie interne du réducteur ait été conservée, 2 types de tissus ont été étudiés : du Dacron, mais aussi du Nylon.

- Enfin les réducteurs ont été stérilisés par immersion prolongée dans une solution glutaraldéhyde à 0,625 %.

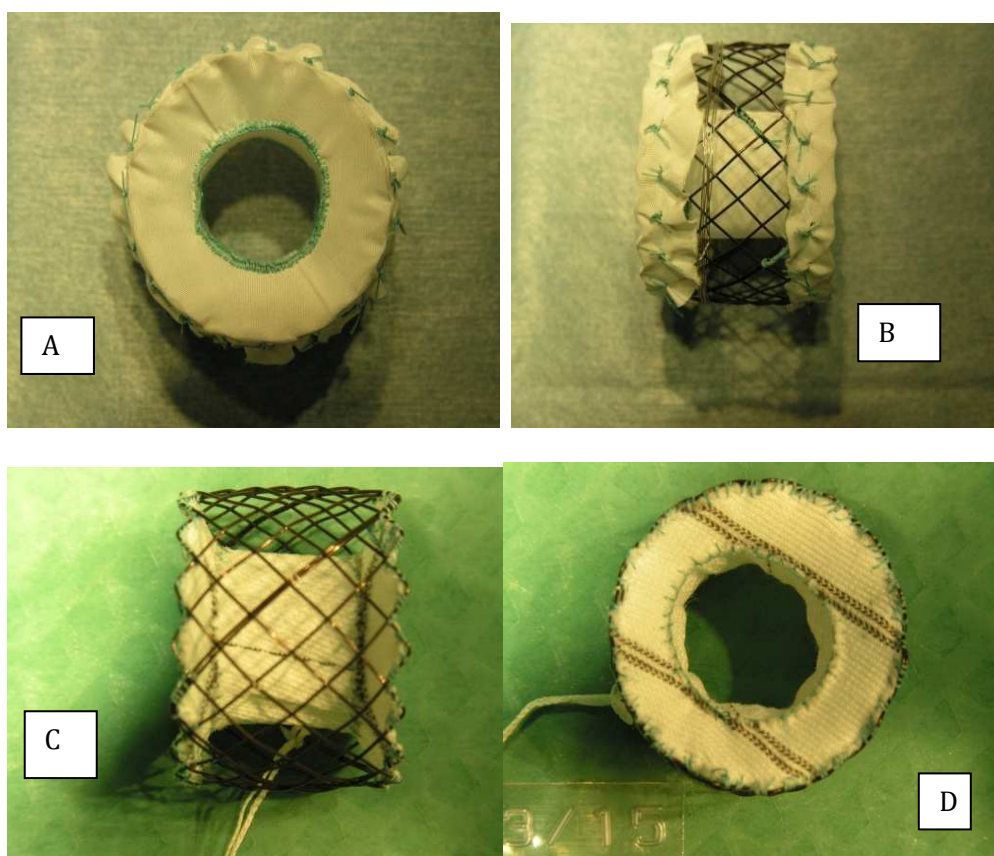


Figure 1 : Réducteur infundibulo-pulmonaire.

- A et B : Avec jupette latérale
- C et D : Sans jupette latérale

2 – Stent-Valve. (Figure 2)

Les stents-valves ont été préparées au laboratoire (Laboratoire Cormove, Ivry le Temple, France). Les stents autoexpansibles utilisés étaient en Nitinol tressé. Leur longueur était de 22 mm après déploiement complet.

Le matériel biologique utilisé pour la fabrication des SV biologique est du péricarde bovin obtenu d'un abattoir. Les feuillets valvulaires sont préparés à partir de ce péricarde. Ils sont sélectionnés en fonction de leur épaisseur. Les pièces péricardiques sont sélectionnées de façon à avoir les mêmes caractères morphologiques. Toutes les membranes sont traitées avec une solution de glutaraldéhyde 0,625% (pH 7.4), préparée à partir d'une solution de glutaraldéhyde 25% (Merck®) obtenue du commerce à un ration 1/50 (w/v), dans un tampon phosphate de sodium 0.1^M.

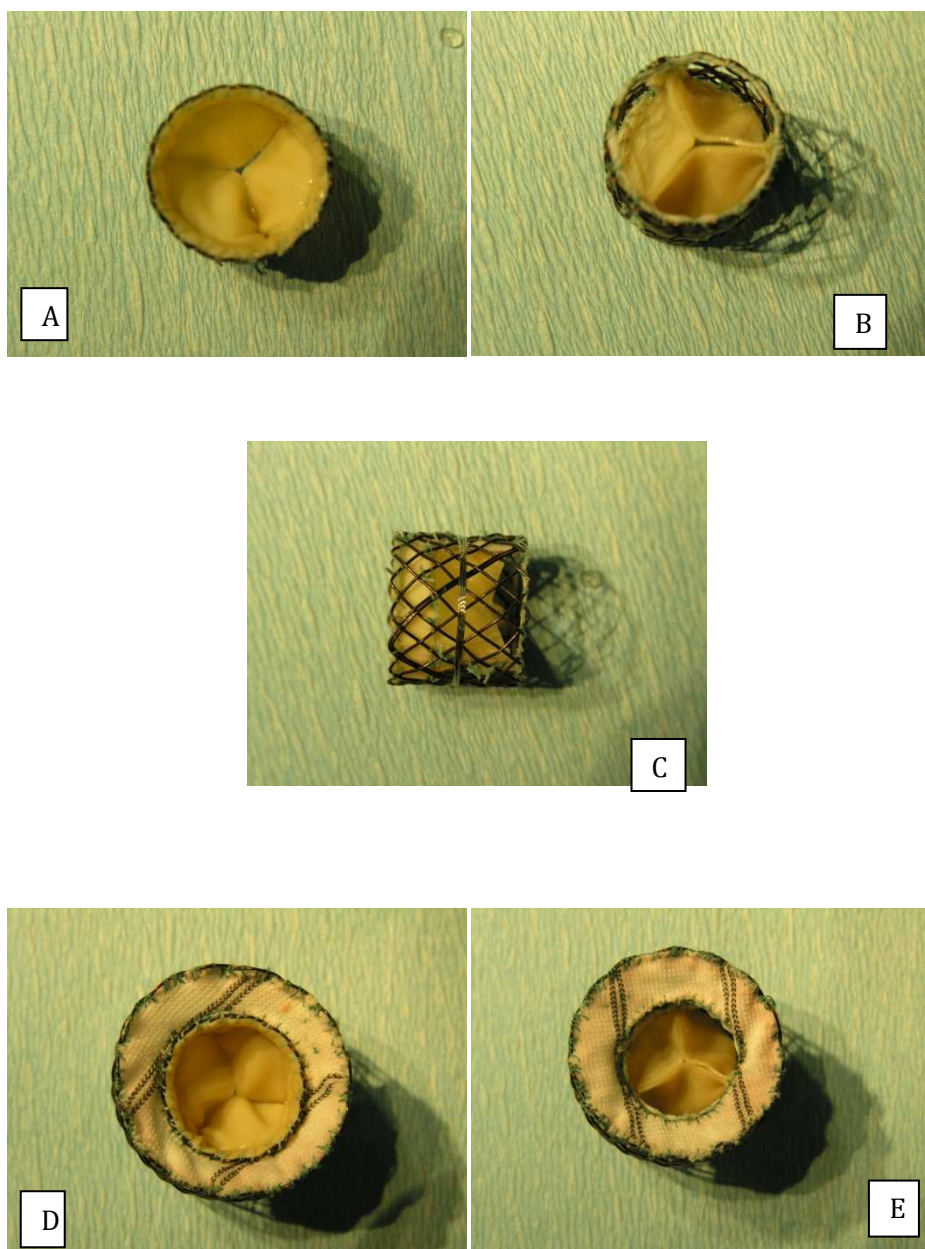


Figure 2 : Stent- valve. A : Vue postérieur de la SV. B : Vue antérieur de la SV. C : Vue latérale de la SV. D : Vue postérieure de la SV dans le réducteur. E : Vue antérieure de la SV dans le réducteur.

Le péricarde est alors découpé en feuillets valvulaires de forme rectangulaire. L'épaisseur des feuillets péricardiques est mesurée avec un micromètre de type de Mitutoyo avec une précision de $\pm 3\mu\text{m}$ à 20°C. Tous les feuillets ont une épaisseur de 0,35 à 0,45mm. Les feuillets sont stockés dans une solution glutaraldéhyde 0.625% jusqu'à utilisation.

Trois feuillets de péricarde bovin ont été fixés sur un tube de Dacron. Celui-ci était ensuite fixé sur la face interne du stent. À mi-hauteur de la stent-valve, un passage pour le lasso de mobilisation du stent a été ménagé. Une fois préparées, les stents-valves ont été conservées dans une solution de glutaraldéhyde à 0,625 % jusqu'à l'implantation.

3 – Système de largage.

a – Introducteur.

Aucun introducteur n'a été utilisé pour l'implantation endovasculaire. L'introduction du dispositif de largage a été faite directement dans la veine cave inférieure.

b – Cathéter de largage. (Figure 3 et 4)

Deux prototypes ont été préparés : le premier était semi-rigide sur toute sa longueur. Le second avait une partie distale souple, en amont de la capsule. Destiné à atteindre les cavités cardiaques à partir d'un vaisseau périphérique, le cathéter de largage se composait de :

- Un tube intermédiaire de 1m de long, de 4 mm de diamètre (12 Fr), dans lequel cheminent une goupille et le fil de cerclage du réducteur (lasso).
- Une courte capsule distale (30 Fr de diamètre et 20 mm de long), faisant suite au tube intermédiaire. Dans cette capsule était logé le réducteur.
- Un tube rigide proximal de 15 mm de diamètre. Ce tube commandait le retrait de la capsule distale d'une part et le fonctionnement du lasso d'autre part grâce à une poignée spécifique.
- Le réducteur avant son introduction dans la capsule distale, était solidarisé au système de largage par un fil qui encerclait sa face externe. Ce fil se comportait comme un lasso. L'extrémité proximale de ce fil était reliée à une poignée. L'extrémité distale était maintenue fixe dans le système de largage par une goupille. La traction de la poignée créait une tension sur le fil conduisant à la compression du réducteur. Le relâchement avait l'effet inverse, c'est-à-dire était responsable d'une expansion du réducteur. Tant que la goupille était en place, ce mouvement de compression-expansion restait possible. Ainsi le système de largage permettait une remobilisation du réducteur lorsque celui-ci était mal positionné. Dès que la position du réducteur dans l'AP était jugée correcte, le retrait de la goupille libérait le réducteur déployé de son système de largage.

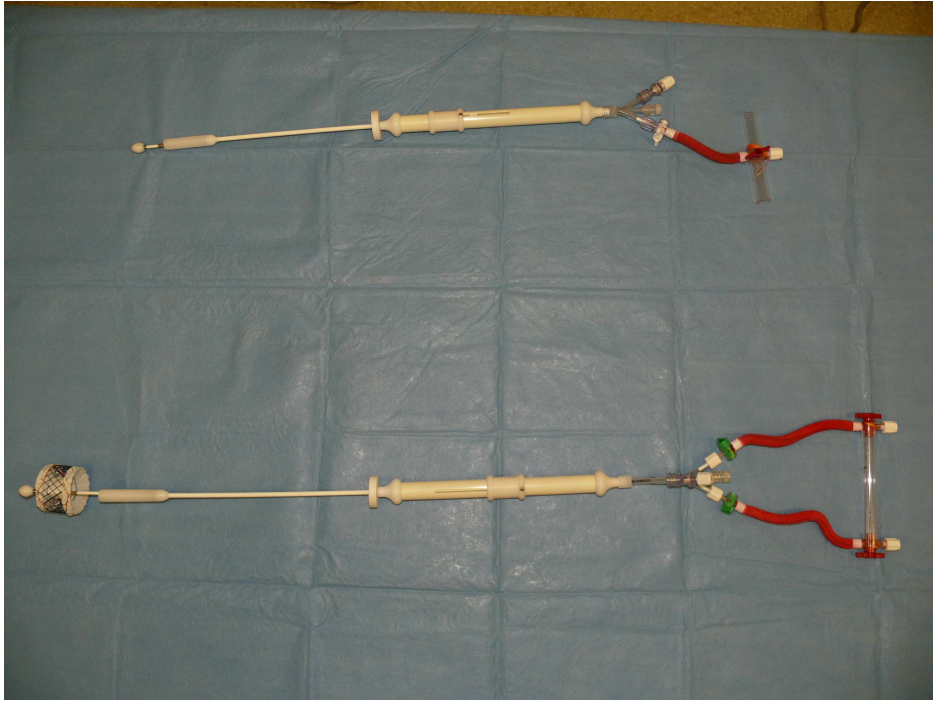


Figure 3 : Systèmes de largage du réducteur et de la stent-valve.



Figure 4 : Le réducteur dans la capsule de largage.

B – Animaux.

L'expérience a porté sur 6 brebis (pesant de 40 à 60 Kg). Tous les animaux ont été traités selon la législation européenne en vigueur concernant l'expérimentation animale (147).

C – Procédure chirurgicale.

1 – Anesthésie.

Les interventions se sont déroulées sous anesthésie générale induite par 10 mg/Kg de thiopental par voie veineuse et maintenue par de l'isoflurane inhalé (0,5 – 1,5 %). Les animaux étaient intubés et ventilés mécaniquement avec un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (FiO_2 à 60 %). Les paramètres cardiorespiratoires (électrocardiogramme, saturation capillaire et pression artérielle sanglante) étaient surveillés pendant toute l'intervention. L'antibioprophylaxie consistait en l'administration de kéfandole® (céfamandole 750 mg, IV). Celle-ci était poursuivie (2 injections) pendant 24 heures après l'intervention.

2 – Installation et abord chirurgical.

Un abord, ainsi qu'une implantation par la veine cave inférieure (VCI) a été réalisé, en

raison du petit calibre des vaisseaux fémoraux de la brebis (148). Les brebis étaient placées en décubitus latéral gauche. La VCI était abordée dans son segment sous-rénal, par une lombotomie para-vertébrale. Une double bourse de fil polypropylène 5/0 était confectionnée au niveau du site d'introduction choisi sur la VCI.

De l'héparine à dose anticoagulante (500 UI/Kg) était administrée avant l'introduction du réducteur.

D – Procédure interventionnelle.

Elle était effectuée sous contrôle radioscopique. La position de la valve pulmonaire était repérée par une angiographie avant l'introduction. Après ponction de la VCI au milieu des bourses, un guide souple (Arrow, 0,035 Inch) était monté dans l'AP distal.

1 – Implantation du réducteur infundibulaire.

Le système de largage contenant le réducteur était avancé sur le guide au niveau du tronc de l'AP. Une fois en bonne position, la capsule était retirée progressivement, libérant l'extrémité distale puis médiane et enfin proximale du réducteur. Le réducteur était déployé par relâchement de la tension exercée sur les lassos. La capacité de remobilisation du réducteur par traction sur les lassos était systématiquement vérifiée. Une fois déployé en bonne position, le réducteur était libéré de son système de largage et ce dernier retiré du corps.

2 – Implantation de la stent-valve.

La stent-valve, chargée sur son système de largage, était avancée sur le même guide. Elle était ensuite positionnée à l'intérieur du réducteur, dans la partie cylindrique du diabololo en dacron. La stent-valve était ensuite découverte par retrait de la capsule, puis déployée. La capacité de repositionnement du système de largage était, là encore, également vérifiée. Une fois déployé en bonne position, la stent-valve était libérée et le système de largage retiré.

En fin d'intervention, la double bourse cave inférieure était serrée après le retrait du guide. Après vérification de l'hémostase, la lombotomie était refermée en trois plans.

E – Soins postopératoires.

Le réveil et l'extubation des brebis avaient lieu en fin d'intervention. Tous les animaux ont reçu une injection de Protamine (300 UI/Kg) et de Nalbuphine (2 mg/Kg) à visée antalgique. De l'Acide acétyl-salicylique (150 mg) était également administré, per os, pendant une semaine. La période de convalescence était d'au moins 6 semaines (2 mois).

F – Évaluation du modèle et du dispositif.

Une première évaluation (étude hémodynamique et angiographique) a eu lieu après l'implantation de la stent-valve. Une seconde évaluation (étude hémodynamique, angiographique et échocardiographique) était effectuée après la période de convalescence. Après une anesthésie générale (même protocole que précédemment), une thoracotomie dans le 4^{ème} espace intercostale était utilisée. Le péricarde était largement ouvert et l'AP totalement disséquée.

1 – Évaluation hémodynamique.

La mesure étagée des pressions était effectuée à l'aide d'une sonde de Judkins, introduite par la veine cave inférieure.

Une mesure des pressions était effectuée dans l'AP et dans le ventricule droit, avant la mise en place de la stent-valve. Une mesure des pressions, en amont et en aval de chaque stent-valve était effectuée, après son implantation et après la période de convalescence. Le gradient de pression transprothétique systolique (pic à pic) était déterminé.

2 – Évaluation angiographique.

Une angiographie était effectuée avant et après chaque implantation valvulaire. Elle était également réalisée avant le sacrifice (après la période de convalescence). Une angiographie était effectuée à l'aide d'une sonde pigtail marquée. Une IP était recherchée et sa sévérité évaluée semi-quantitativement : 0/3 en l'absence de fuite, 1/3 si la régurgitation de produit de contraste ne remplissait pas l'infundibulum pulmonaire, 2/3 si elle le remplissait avec une opacité moindre que celle dans l'artère pulmonaire et 3/3 dans le cas contraire.

3 – Évaluation échocardiographique.

L'examen a eu lieu avant le sacrifice. Une thoracotomie dans le 4^{ème} espace intercostale gauche était effectuée sous AG. L'examen (échocardiographie épicardique) avait pour but l'évaluation de la position du réducteur, la recherche d'une fuite para-prothétique et l'étude des performances hémodynamiques de la stent-valve.

Lorsqu'une IP était présente, sa sévérité était évaluée semi-quantitativement en 3 grades, identiques à ceux de l'évaluation angiographique.

4 – Évaluation anatomique.

Après le sacrifice des moutons, le cœur et l'AP (bifurcation incluse) ont été prélevés. À l'ouverture, on recherchait la présence d'adhérences péricardiques. L'étude macroscopique notait la présence ou non de lésions de l'AP et/ou de lésions cicatricielles endocardiques du VD. On notait également la position du réducteur dans l'AP et celle de la stent-valve dans le réducteur, les anomalies de déploiement du réducteur, l'existence d'une déhiscence péri-stent, la présence de thrombus et l'aspect des feuillets valvulaires.

G – Sacrifice.

Une fois les évaluations achevées, les animaux étaient sacrifiés par injection de penthotal et de KCl. On procédait alors à l'évaluation macroscopique et à l'explantation du cœur (emportant la bifurcation pulmonaire).

H – Statistiques.

Les résultats ont été exprimés sous la forme de moyennes \pm écart type.

Tableau 1 : Implantation et stent utilisés.

Brebis	Poids (Kg)	durée d'implantation (jour)	Taille Stent réducteur (mm)	Taille Stent Valve (mm)	Tissu utilisé
N° 1	40	—	—	—	—
N° 2	45	84	NON	21/20	—
N° 3	50	78	40/30	21/20	Dacron 0,15 mm
N° 4	50	71	40/30	21/20	Dacron 0,15 mm
N° 5	50	77	40/30	21/20	Nylon 0,06 mm
N° 6	60	56	40/30	21/20	Nylon 0,06 mm

III – RÉSULTATS.

A – Procédure interventionnelle (*Implantation du dispositif*).

L'implantation, par voie endovasculaire, du réducteur et de la stent-valve a été possible chez 4 brebis (Tableau 1).

Les deux premières tentatives d'implantation ont échoué. En effet pour la première brebis, la mise en place du réducteur et de la stent-valve s'est avérée impossible, du fait d'une rigidité excessive du système de largage. Cette brebis a été sacrifiée en fin d'expérimentation.

Pour la 2^{de} brebis, une flexion « active » et « orientée » du système de largage avait été introduite. Malgré cette modification, la mise en place du réducteur s'est révélée impossible. L'effet de la flexion active était limité par la présence d'un guide rigide. Nous avons pu mettre en place la stent-valve (sans le réducteur), vraisemblablement parce que la capsule de retenue était plus courte dans ce cas-là que dans le cas du réducteur. La stent-valve a été déployée près de la bifurcation.

L'implantation du réducteur et de la stent-valve a été possible chez 4 brebis, grâce à une modification du système de largage (cathéter plus souple). L'implantation a été effectuée au-delà de la valve pulmonaire, dans le tronc de l'AP, pour les 2 brebis suivantes (brebis N° 3 et 4). Pour les deux derniers animaux, le largage a été plus

proximal, sur la valve pulmonaire. Dans tous ces cas, la capacité de repositionner le réducteur par traction sur le lasso a été vérifiée.

Une stent-valve a été mise en place dans tous les cas où un réducteur a été déployé. Là encore, la capacité de remobilisation du système de largage a pu être vérifiée.

B – Évaluation postopératoire immédiate. (Tableau 2)

Le gradient transprothétique systolique (pic à pic) était de $9,5 \text{ mm Hg} \pm 3,3$ (intervalle $4 - 12 \text{ mmHg}$). En angiographie, la position du réducteur dans l'AP était trop distale, dans 2 cas. Aucune fuite péri-prothétique ni régurgitation pulmonaire n'ont été objectivées.

C – Évaluation à 02 mois.

Le délai entre les 2 procédures (implantation initiale et réévaluation tardive) était de 73 jours $\pm 9,5$ (Intervalle de $56 - 84$ jours).

Le gradient de pression systolique VD-AP pic à pic était de $4,25 \text{ mm Hg} \pm 2,65$ (Intervalle $0 - 8 \text{ mm Hg}$).

À l'inspection et à la palpation post-thoracotomie, la stent-valve de la brebis 2 était trop distale s'engageant partiellement dans l'AP gauche.

Dans le cas des brebis N° 3 et 4, le réducteur était situé dans le tronc de l'AP. Enfin, le réducteur paraissait plus proximal chez les brebis 5 et 6. Ces données ont été confirmées en angiographie et en échocardiographie.

En angiographie comme en échocardiographie, aucune fuite périprothétique n'était visible autour du réducteur. Cependant, un flux circulant était constamment retrouvé entre la paroi de l'AP et le segment interne du réducteur. Le mouvement des feuillets valvulaires était bien visible uniquement dans un cas (brebis N° 5) où le réducteur recouvrait quasi totalement la valve pulmonaire. Le gradient de pression systolique maximum transprothétique était de $11 \text{ mm Hg} \pm 2,2$ (intervalle 9,3 – 15 mm Hg) en échocardiographie.

Tableau 2 : Hémodynamique après implantation.

Brebis	PAP après Implantation (mm Hg)	PVD après Implantation (mm Hg)	Gradient VD- AP (pic à pic) après Implantation (mm Hg)	PAP à 2 mois (mm Hg)	PVD à 2 mois (mm Hg)	Gradient VD-AP pic à pic à 2 mois (mm Hg)
N° 1	—	—		—	—	—
N° 2	17/09/013	21/13/15	4	16/10/014	18/05/011	2
N° 3	21/11/015	31/02/15	10	21/15/18	21/15/18	0
N° 4	18/05/011	23/09/014	5	23/19/21	26/06/015	3
N° 5	13/01/008	24/06/009	11	18/14/16	26/07/017	8
N° 6	17/09/012	29/02/012	12	16/10/013	20/04/011	4

D – Sacrifice et étude macroscopique. (Tableau 3)

L'étude anatomique macroscopique a confirmé les données échocardiographique et angiographiques obtenues.

Le déploiement du réducteur était satisfaisant avec un diamètre de $32,2 \text{ mm} \pm 0,8$.

La stent-valve de la brebis N° 2 était partiellement engagée dans la branche gauche de l'AP.

Dans le cas des brebis N°3 et 4, le réducteur était dans le tronc l'AP à 1,5 cm en aval de la valve native (brebis 3) et dans le tronc de l'AP près de la bifurcation (brebis 4).

Dans le cas de la brebis N°5, le réducteur était situé dans l'AP et recouvrait complètement la valve native.

Enfin, concernant la brebis N° 6, le réducteur était dans l'AP, ne recouvrant que partiellement une commissure de la valve native.

La SV occupait toujours la partie centrale, cylindrique, du réducteur.

Dans tous les cas où le fonctionnement de la valve pulmonaire native n'était pas perturbé (4 cas sur 5), les feuillets valvulaires de la stent-valve étaient en position ouverte, plaqués contre le stent et recouverts d'une fibrose (Figure 5). Dans le seul cas où la valve était fonctionnelle, ses feuillets valvulaires étaient déjà calcifiés.

L'espace entre l'AP et le segment interne du réducteur était partiellement thrombosé.

Tableau 3 : Étude macroscopique après 2 mois d'évolution

Brebis	Diamètre Réducteur (mm)	Position Stent Réducteur	Position Stent -Valve	Fuite	Valve
N° 1	—	—	—	—	—
N° 2	—	Non	Distale contre la bifurcation Pulmonaire	Fuite entre la stent-valve et l'AP droite	Migration vers la bifurcation
N° 3	33	Distal 1,5 cm en aval de valve native sur le tronc de l'AP	En place	Fuite valvulaire centrale	Fibrosées en position d'ouverture
N° 4	32	Distal sur le tronc de l'AP près de la bifurcation pulmonaire	En place	Fuite minime	Fibrosées en position d'ouverture
N° 5	31	Sur la valve pulmonaire	En place	Pas de Fuite	Mobile avec des calcifications
N° 6	33	2 mm en avant de la valve native	En place	Pas de Fuite	Fibrosées en position d'ouverture

IV – DISCUSSION.

Cette étude expérimentale, dans un modèle ovin chronique, a démontré la faisabilité de la réduction interne, par voie entièrement endovasculaire, de la voie pulmonaire. L'implantation du SR a été suivie d'une valvulation pulmonaire. Elle a également démontré l'innocuité du dispositif ainsi que de la technique à court terme.

L'implantation valvulaire pulmonaire n'est pas applicable aux patients dont le diamètre de la voie d'éjection droite est supérieur à 22mm. Cette situation est observée, dans près de 80 % des cas. La majorité des voies pulmonaires opérées se dilatant, surtout quand un patch péricardique a été implanté. Afin de traiter plus de patients par voie interventionnelle, l'utilisation d'un réducteur interne a été proposée (128,136).

Dans cette étude, l'implantation du réducteur a été réalisée dans un modèle animal sans dilatation de la voie d'éjection du VD. Le diamètre que nous avons choisis, en se basant sur des études antérieures (136) semblait adéquat. On peut noter l'absence de toute migration ou fuite péri-prothétique. On peut également constater l'absence de rupture de la voie d'éjection du VD malgré un important « oversizing » (SR de 30mm) en présence de tissus souples. Le « sizing » optimale est encore à évaluer dans un modèle chronique d'élargissement de la voie pulmonaire, surtout en présence de tissus rigides et calcifiés. Nous pensons qu'un choix de prothèse supérieure de 10 à 15% au diamètre de l'artère pulmonaire doit être respecté pour prévenir d'éventuelles complications.

L'absence de dilatation de la voie pulmonaire dans cette étude, a vraisemblablement contribué à l'échec d'implantation de notre réducteur chez les 2 premières brebis. La petite taille du VD n'a pas permis au système de largage semi-rigide ou celui à flexion active de franchir l'angle aigu entre la chambre d'admission et la chambre de chasse du VD. La réalisation de cette expérimentation dans un modèle chronique d'élargissement du VD, favoriserait l'implantation endovasculaire du réducteur et de la stent-valve. En effet, la courbure que décrit le système de largage dans le VD devenant moins marquée, cela faciliterait la navigation du cathéter dans la voie d'éjection.

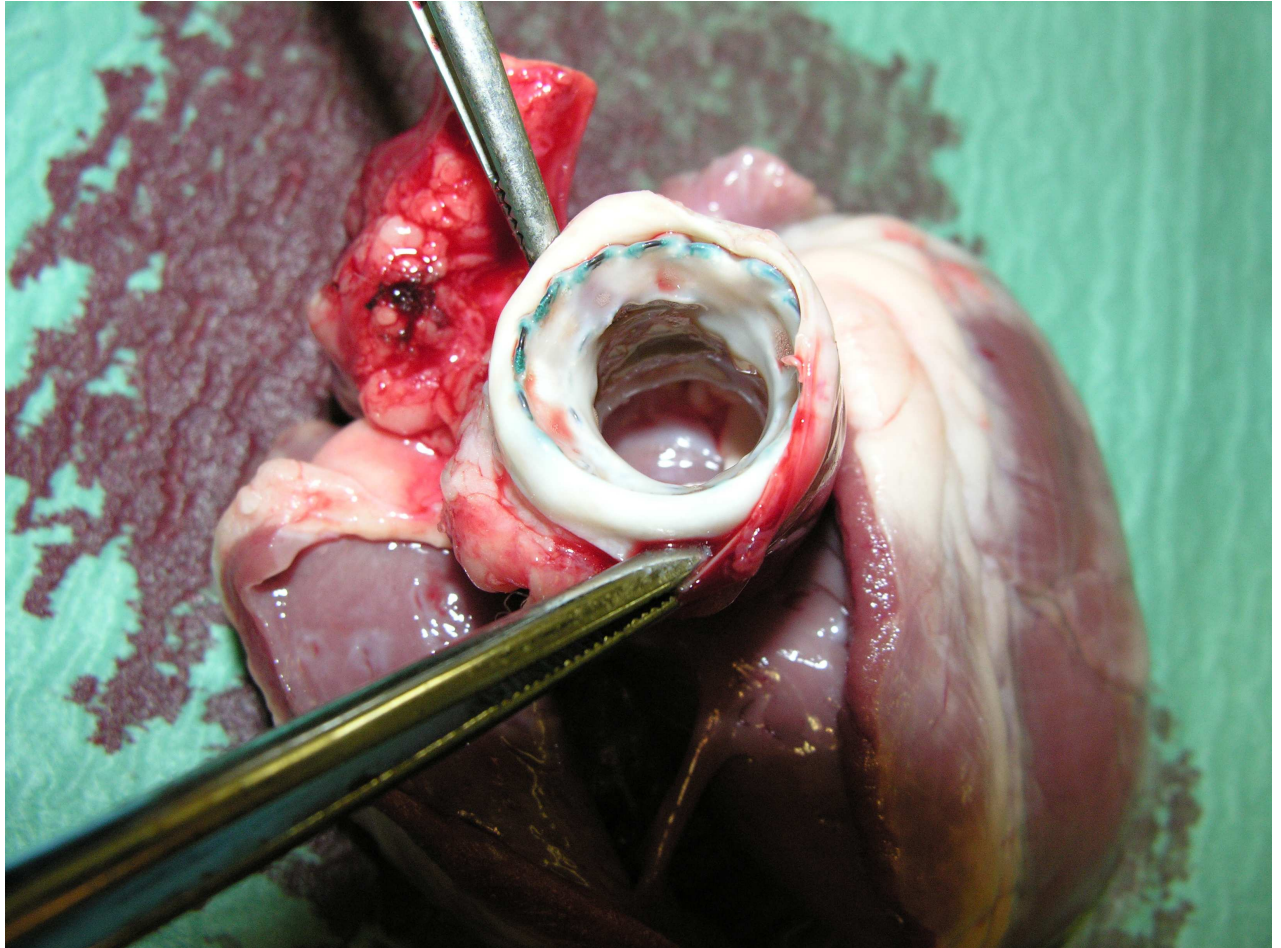


Figure 5 : Aspect anatomique après 2 mois d'évolution. Endothélialisation du stent et valve fibrosée.

Pour parer à cette difficulté technique majeure, on a effectué des modifications des caractéristiques du système de largage. La souplesse du cathéter de largage a du être améliorée de façon notable afin de permettre la navigation dans la voie pulmonaire droite. D'autres modifications ont participé au succès de l'implantation du réducteur interne, comme la réduction de la taille de la capsule distale et le changement de forme du « nez » du système de largage.

La VCI a été choisie comme voie d'abord dans notre étude. Nous avons fait ce choix, étant donné la petite taille des vaisseaux fémoraux chez le mouton. Ce dispositif de valvulation pulmonaire (réducteur interne et SV), implanté en deux temps, est de faible profile. Chez l'homme, son implantation par voie veineuse fémorale est la voie d'abord idéale.

Le positionnement du SR nécessite une capacité de navigation optimale, ainsi que des moyens de repérage. Dans ce modèle expérimental, sans dilatation de la voie pulmonaire et sans insuffisance pulmonaire, il est nécessaire de couvrir la valve native en positionnant le stent sur l'anneau pour rendre la valve native inopérante. Dans le cas contraire, la SV sera inopérante. Dans 4 des animaux étudiés, la stent-valve n'était pas fonctionnelle. Les feuillets valvulaires étaient figés en position ouverte par une fibrose extensive. Cette dysfonction valvulaire a déjà été décrite après implantation valvulaire pulmonaire chez l'animal. Elle est la conséquence de la persistance de la continence de la valve pulmonaire native. Ainsi, pour évaluer les performances d'une stent-valve pulmonaire, il est nécessaire d'induire une IP.

Compte tenu de la qualité de l'imagerie dont nous disposions, nous n'avons pas pu positionner le SR sur la valve native et ainsi induire une IP. Dès lors, on a eu des SV inactives, qui ont dégénéré rapidement. Ceci était également lié aux difficultés de navigation en rapport avec le modèle expérimental.

Le déploiement du SR était satisfaisant, puisque son diamètre final était, en moyenne, de 32mm (pour un diamètre externe, au repos, de 35 mm). Il n'y avait pas de sténose hémodynamique, ni immédiatement, ni après 2 mois d'implantation.

Aucun cas de migration du réducteur et/ou de la SV n'a été observé. Seuls 2 cas de fuites péri-prothétiques minimales ont été notées. Elles n'ont pas évolué vers l'aggravation durant le suivi. Aucune autre fuite n'est apparue.

La surface interne du SR était recouverte d'un néo-endothélium, sauf au niveau d'une déhiscence à la partie postérieure et proximale du stent. Cette déhiscence était la conséquence d'une angulation entre l'axe de l'AP et celui de l'infundibulum. Cette déhiscence était responsable de la présence d'un flux systolique dans l'espace situé entre la paroi de l'AP et le SR.

Les études précédentes avaient permis de tester sur la brebis la faisabilité de la mise en place d'un réducteur infundibulaire permettant secondairement le remplacement valvulaire. Elles avaient eu de bons résultats sur les plans techniques et hémodynamiques (128, 136).

Dans cette étude, nous avons testé un nouveau dispositif. La configuration du réducteur et de la stent-valve a été optimisée afin d'en faciliter le déploiement et d'étendre son application aux différents types de voie pulmonaires. Les modifications apportées à la forme du réducteur ont permis d'en améliorer les propriétés de déploiement et de positionnement. En effet, tous les réducteurs ont pu être largués en bonne position et dans une configuration optimale. De plus, ils sont restés en bonne position dans tous les cas.

Cependant, cette étude présente quelques limites. Cette étude de réduction interne suivie de valvulation pulmonaire, a été réalisée dans un modèle de voie pulmonaire non dilatée. Une autre étude expérimentale chronique, dans un modèle de voie pulmonaire élargie, devrait être réalisée. Certes, elle serait plus lourde et complexe, mais serait plus proche de la réalité. Il est vraisemblable que les règles de positionnement et de « sizing » soient différentes. L'expérience actuelle chez l'animale est très limitée. Une autre limite est la taille réduite de l'échantillon étudié. Mais ceci n'est qu'un travail préliminaire pour montrer la faisabilité. Enfin, le recul étant faible, le risque de fracture de stent ne peut être réellement évalué.

En conclusion, on a pu montrer qu'il était possible de réaliser, par voie endovasculaire, d'une réduction interne de la voie pulmonaire, suivie d'une valvulation pulmonaire, dans modèle ovin chronique. Le suivi n'a pas objectivé de complications ni de dysfonctions ou de migration du dispositif à court terme.

ÉTUDE III.

I – OBJECTIFS.

- Création d'un modèle expérimental d'une voie d'éjection pulmonaire élargie associée à une insuffisance pulmonaire (IP) sévère.
- Étudier la faisabilité, par voie transventriculaire, d'une réduction interne du diamètre de l'AP associée à une correction de l'IP.

II – MATÉRIELS ET MÉTHODES.

A – Dispositif.

1 – Réducteur infundibulo-pulmonaire. (Figure 1)

Il comporte deux parties :

- Un stent auto-expansible externe formé d'une tresse d'un fil de nitinol (diamètre = 0,35 mm), spontanément radio-opaque. Ce cylindre externe est destiné à s'impacter dans la paroi vasculaire.
- La partie interne est formée d'un tissu de polyester (Dacron). Elle comporte une partie centrale, cylindrique d'un diamètre de 20mm. Ce cylindre est fixé au stent externe par deux disques en Dacron, si bien que la forme générale de la partie en tissu du dispositif est celle d'un diabololo (Figure 1). Elle est destinée à recevoir la stent-valve et son diamètre correspond exactement au diamètre externe de la stent-valve.

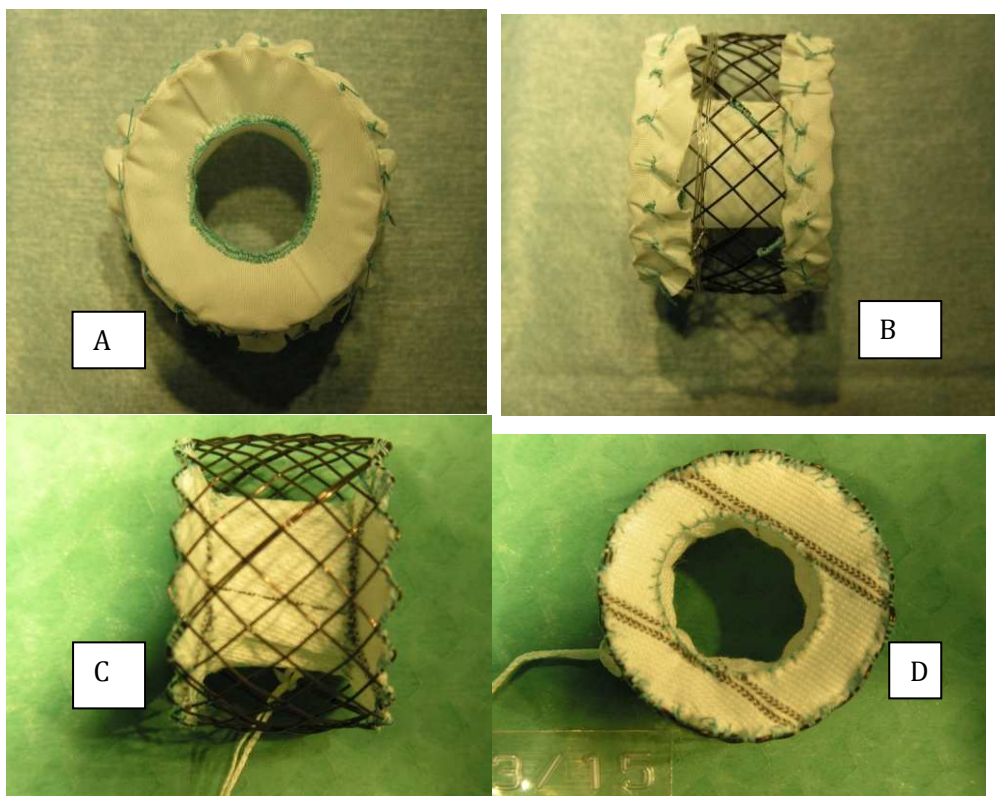


Figure 1 : Réducteur infundibulo-pulmonaire.

A et B : Avec jupette latérale

C et D : Sans jupette latérale

Elle présente un orifice latéral pour le passage du lasso de remobilisation (cf. dispositif de largage). Le réducteur peut être fabriqué dans tous les diamètres et longueurs souhaités. Sur la base de travaux préliminaires, la longueur du dispositif déployé a été fixée à 35mm, afin qu'il soit adapté à un grand nombre de voies pulmonaires. Son diamètre externe est celui du diamètre de l'AP majoré de 10-20 %, afin d'assurer un ancrage satisfaisant. Nous avons utilisé dans notre étude des dispositifs de 40 mm de diamètre externe.

Dans certains cas, une collerette en Dacron recouvrait la face externe des extrémités du stent externe. Elle était supposée améliorer l'étanchéité du réducteur. Cette collerette était fixée à chaque extrémité du cylindre externe.

Enfin les réducteurs ont été stérilisés par immersion prolongée dans une solution glutaraldéhyde à 0,625 %.

2 – Stent-Valve. (Figure 2)

Les stents-valves ont été préparées au laboratoire (Laboratoire Cormove, Ivry le Temple, France). Les stents autoexpansibles utilisés étaient en nitinol tressé. Leur longueur était de 22 mm après déploiement complet.

Le matériel biologique utilisé pour la fabrication des SV biologique est du péricarde bovin obtenu d'un abattoir. Les feuillets valvulaires sont préparés à partir de ce péricarde. Ils sont sélectionnés en fonction de leur épaisseur. Les pièces péricardiques sont sélectionnées de façon à avoir les mêmes caractères morphologiques. Toutes les membranes sont traitées avec une solution de glutaraldéhyde 0,625% (pH 7.4), préparée à partir d'une solution de glutaraldéhyde 25% (Merck®) obtenue du commerce à un ration 1/50 (w/v), dans un tampon phosphate de sodium 0.1^M.

Le péricarde est alors découpé en feuillets valvulaires de forme rectangulaire. L'épaisseur des feuillets péricardiques est mesurée avec un micromètre de type de Mitutoyo avec une précision de $\pm 3\mu\text{m}$ à 20°C. Tous les feuillets ont une épaisseur de 0,35 à 0,45mm. Les feuillets sont stockés dans une solution glutaraldéhyde 0.625% jusqu'à utilisation.

Trois feuillets de péricarde bovin ont été fixés sur un tube de Dacron. Celui-ci était ensuite fixé sur la face interne du stent. À mi-hauteur de la stent-valve, un passage pour le lasso de mobilisation du stent a été ménagé. Une fois préparées, les stents-valves ont été conservées dans une solution de glutaraldéhyde à 0,625 % jusqu'à l'implantation.

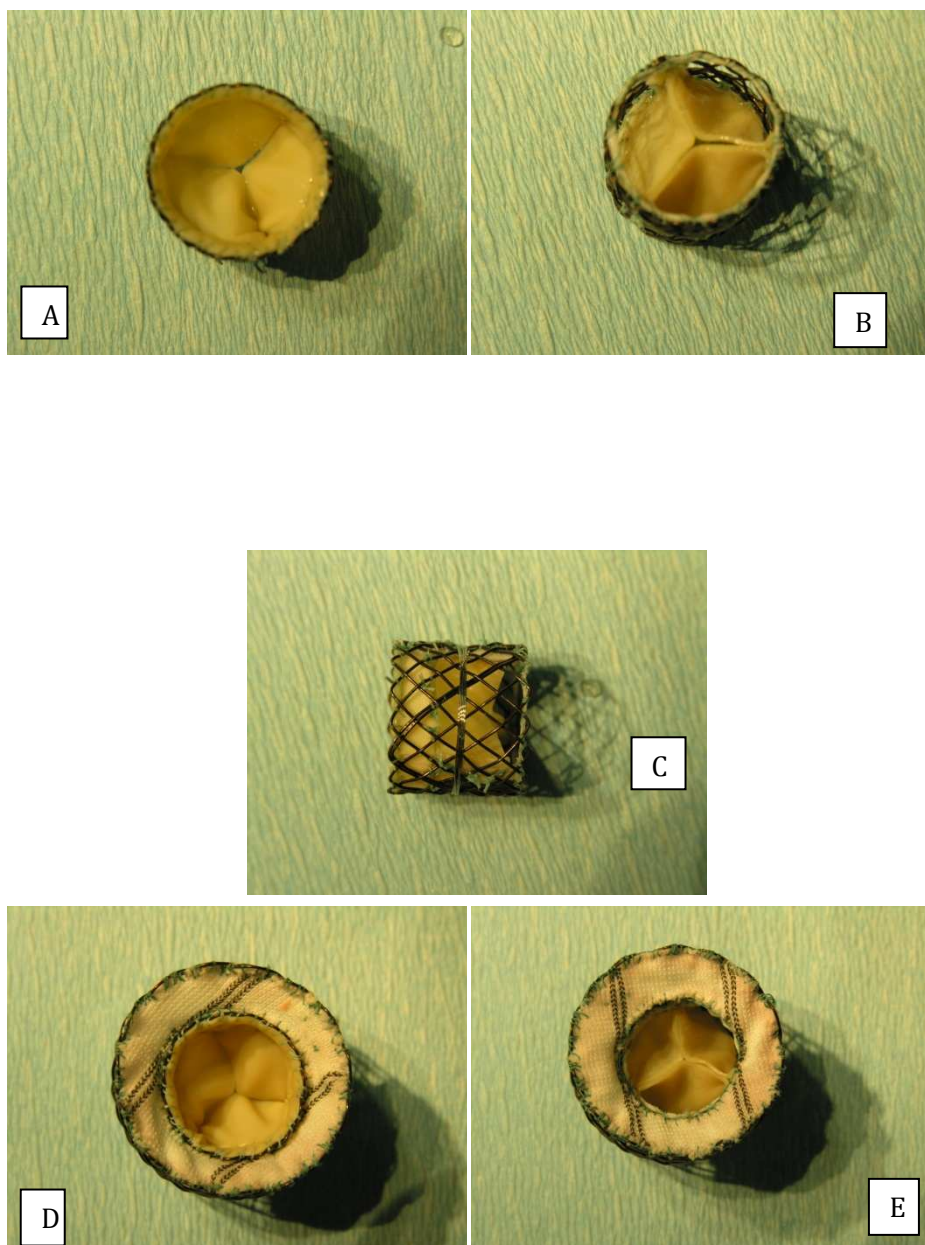


Figure 2 : Stent- valve. A : Vue postérieur de la SV. B : Vue antérieur de la SV. C : Vue latérale de la SV. D : Vue postérieure de la SV dans le réducteur. E : Vue antérieure de la SV dans le réducteur.

3 – Système de largage.

a – Introduceur. (Figure 3)

L'introduceur comportait deux parties :

- Une partie distale, rigide de 6 cm de longueur (31 Fr).
- Une partie proximale, souple. Celle-ci était clampable. C'est aussi à son niveau que se trouvait un système de purge (robinet à 2 voies) destiné à débiller l'introduceur après son insertion.

La partie proximale était en silicone et la partie distale en PVC.

Lors de son utilisation, l'introduceur était monté sur un dilateur amovible.

b – Cathéter de largage. (Figure 4)

Le système de largage utilisé dans cette étude se composait de :

- Un tube intermédiaire, de 4 mm de diamètre (12 Fr) et 75 cm de long, dans lequel cheminent une goupille et le fil de cerclage du réducteur (lasso).
- Une capsule distale (30 Fr de diamètre et 30 mm de long), faisant suite au tube intermédiaire. Dans cette capsule était logé le réducteur.

- Un tube rigide proximal de 15 mm de diamètre. Ce tube commandait le retrait de la capsule distale d'une part et le fonctionnement du lasso d'autre part grâce à une poignée spécifique.



Figure 3 : Introducteur transventriculaire.

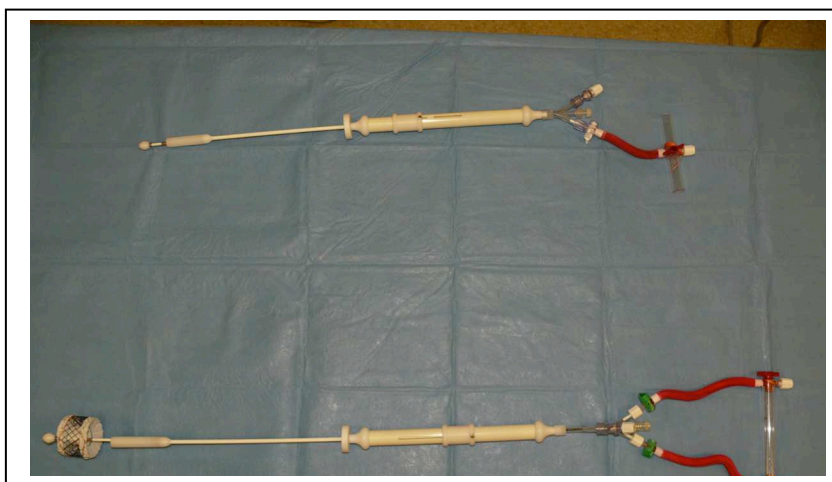


Figure 4 : Systèmes de largage du réducteur et de la stent-valve.

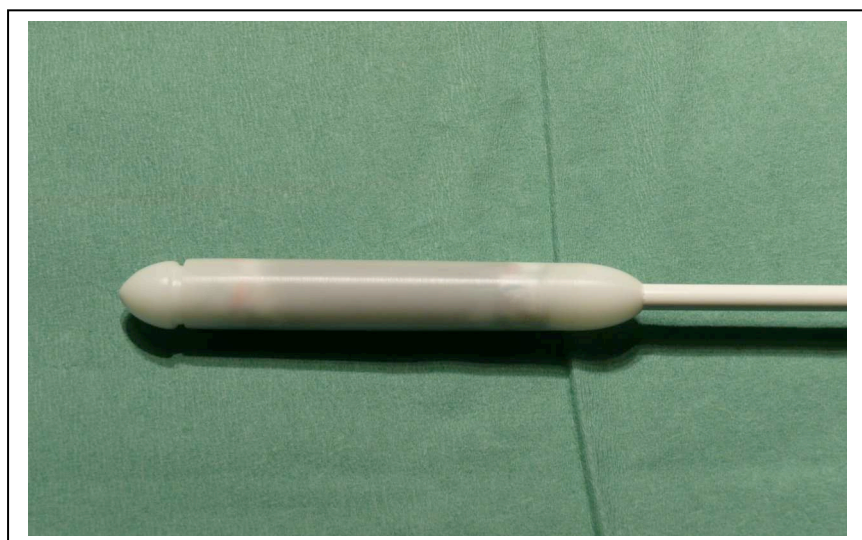


Figure 5 : Le réducteur dans la capsule de largage.

Le réducteur avant son introduction dans la capsule distale, était solidarisé au système de largage par un fil qui encerclait sa face externe. Ce fil se comportait comme un lasso. L'extrémité proximale de ce fil était reliée à une poignée. L'extrémité distale était maintenue fixe dans le système de largage par une goupille. La traction de la poignée créait une tension sur le fil conduisant à la compression du réducteur. Le relâchement avait l'effet inverse, c'est-à-dire était responsable d'une expansion du réducteur. Tant que la goupille était en place, ce mouvement de compression-expansion restait possible. Ainsi le système de largage permettait une remobilisation du réducteur lorsque celui-ci était mal positionné. Dès que la position du réducteur dans l'AP était jugée correcte, le retrait de la goupille libérait le réducteur déployé de son système de largage.

B – Animaux.

Huit brebis de 40 à 50 Kg ont été incluses dans l'étude. Dans ce groupe, un élargissement de l'AP était effectué à l'aide d'un patch de péricarde bovin. L'objectif était, ici, de reproduire une dilatation de la voie d'éjection ventriculaire droite proche de celle habituellement observée en pratique clinique, chez l'homme après cure d'une tétralogie de Fallot.

Tous les animaux ont été traités selon la législation européenne en vigueur concernant l'expérimentation animale (147).

C – Procédure Chirurgicale.

1 – Anesthésie.

Les interventions se sont déroulées sous anesthésie générale induite par 10 mg/Kg de thiopental par voie veineuse et maintenue par de l'isoflurane inhalé (0,5 – 1,5 %). Les animaux étaient intubés et ventilés mécaniquement avec un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote (F_{iO_2} à 60 %). Les paramètres cardiorespiratoires (électrocardiogramme, saturation capillaire et pression artérielle sanglante) étaient surveillés pendant toute l'intervention.

2 – Installation et abord chirurgical.

L'animal était placé en décubitus latéral droit. Une thoracotomie était effectuée au niveau du 4^{ème} espace intercostale. La 4^{ème} côte était réséquée systématiquement. Le péricarde était ouvert et ses berges suspendues. Un excellent jour sur le ventricule droit et sa voie d'éjection droite était ainsi obtenu. Le tronc de l'AP était disséqué et le ligament artériel sectionné.

3 – Élargissement de la voie pulmonaire. (Figure 6)

Afin d'élargir l'AP, un patch de péricarde bovin fixé dans la glutaraldéhyde, était préparé. Ce patch avait une forme ovale dont le grand diamètre variait de 60 à 90

mm, en fonction de la longueur de l'AP de chaque animal. Le but était d'élargir le tronc de l'AP jusqu'à un diamètre de 35mm. La largeur du patch était calculée selon la formule suivante : $[L \text{ (mm)} = 110 - 3,14 \cdot d]$ où d désigne le diamètre de l'AP.

De l'héparine à dose anticoagulante (200 UI/Kg) était administrée avant le clampage latéral de la voie d'éjection du VD. Celui-ci concernait toute la hauteur de l'AP et de l'infundibulum pulmonaire. L'incision s'étendait sur toute la hauteur disponible. Ensuite, le patch était suturé aux berges de l'incision avec du fil de polypropylène 6/0.

4 – Création de l'insuffisance pulmonaire.

Avant l'achèvement de l'élargissement, une ou deux cuspides de la valve pulmonaire étaient réséquées créant une régurgitation pulmonaire. Un repositionnement du clamp latéral sur l'infundibulum pulmonaire était souvent nécessaire pour mieux exposer la valve pulmonaire.

À la fin du geste chirurgical, deux bourses de fil polypropylène 4/0 appuyées sur attelles de téflon, étaient confectionnées 2 cm en dessous de l'anneau pulmonaire. Cette double bourse était destinée à l'implantation du dispositif.

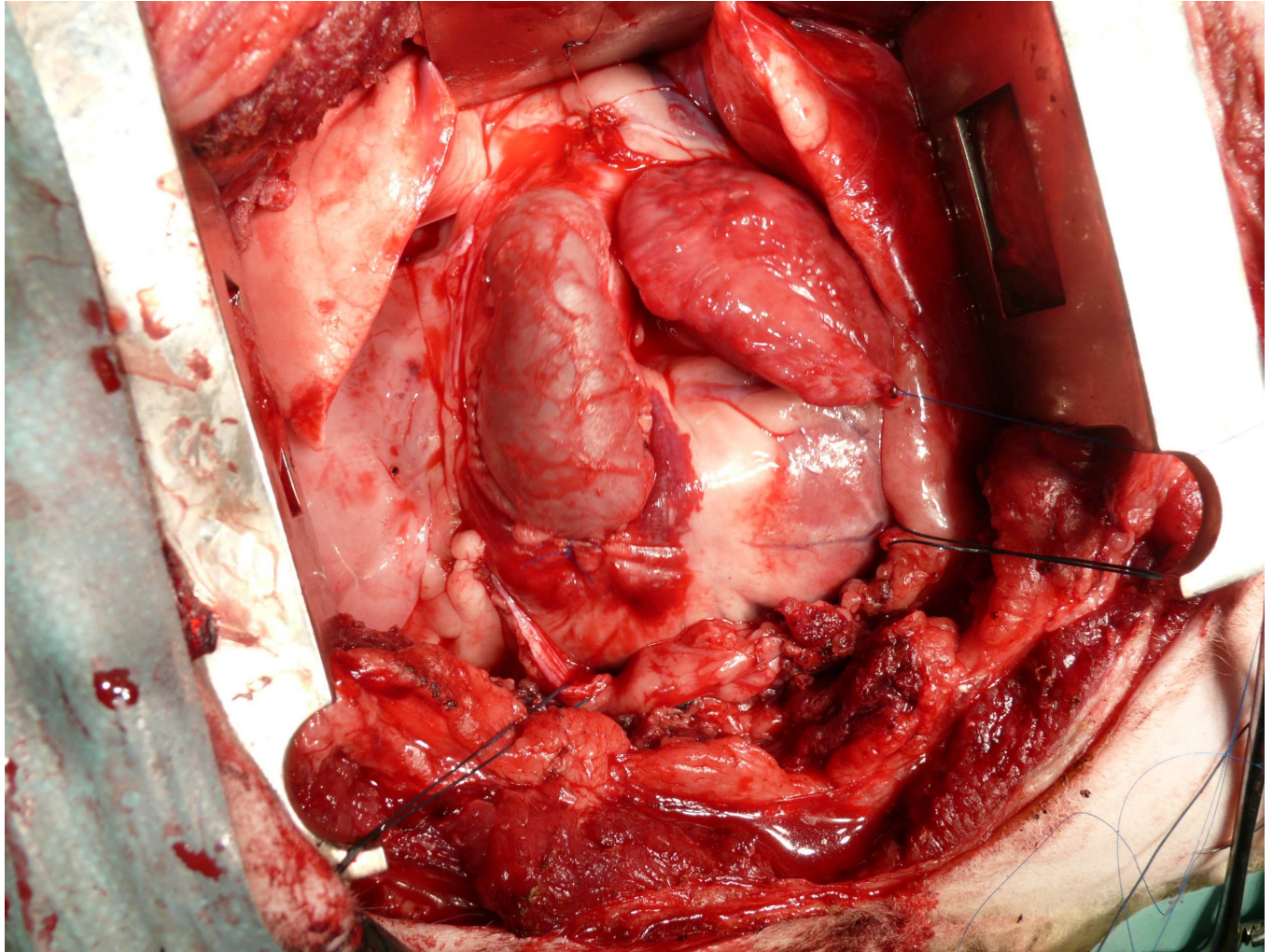


Figure 6 : Élargissement de la voie pulmonaire avec un patch péricardique et résection d'une sigmoïde.

D – Procédure interventionnelle.

1 – Implantation du réducteur infundibulo-pulmonaire. (Figure 7)

Elle était effectuée sous contrôle radioscopique et palpatoire. Après ponction de l'infundibulum pulmonaire au centre des bourses, un guide rigide était monté dans la voie pulmonaire.

Le système de largage contenant le réducteur était avancé sur le guide au niveau du tronc de l'AP. Une fois en bonne position, la capsule distale était retirée progressivement, libérant l'extrémité distale puis médiane et enfin proximale du réducteur.

Le réducteur était déployé par relâchement de la tension exercée sur le lasso. Une fois déployé en bonne position, le réducteur était libéré de son système de largage et ce dernier retiré du corps.

2 – Implantation de la stent-valve.

La stent-valve, chargée sur son système de largage, était avancée sur le même guide. Elle était ensuite positionnée à l'intérieur du réducteur, dans la partie cylindrique du diabololo en dacron. La stent-valve était ensuite découverte par retrait de la capsule distale, puis déployée. La capacité de repositionnement du système de largage était également vérifiée. Une fois déployée en bonne position, la stent-valve était libérée et le

système de largage retiré.

Lors du retrait de l'introducteur, les bourses de prolène étaient serrées afin d'assurer une hémostase correcte.

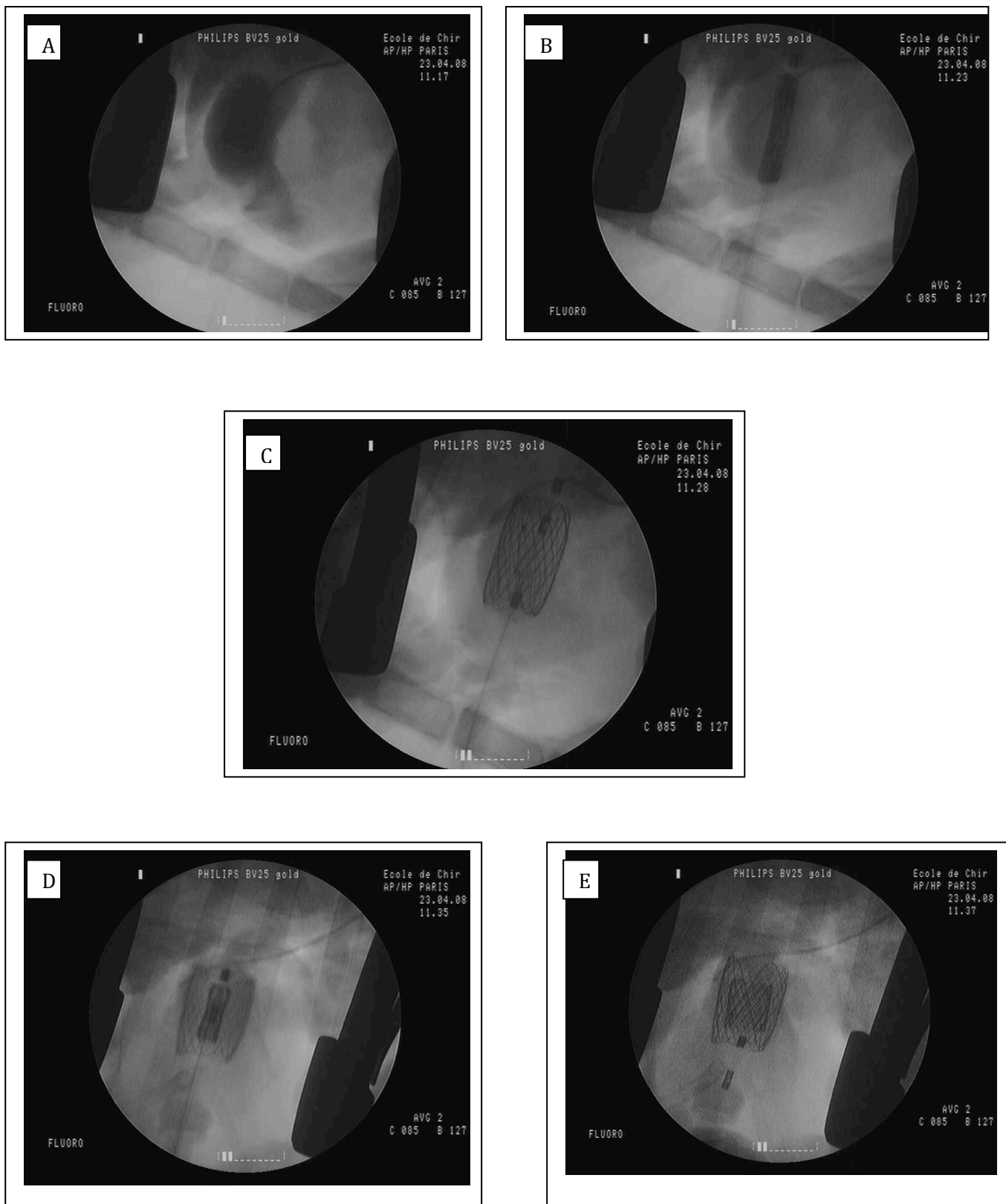


Figure 7 : Procédure interventionnelle d'implantation du réducteur et de la stent-valve. A : IP à l'angiographie pulmonaire. B + C : Avancée du système de largage, puis largage du réducteur. D + E : Avancée de la stent-valve dans le réducteur puis son largage.

E – Évaluation du modèle expérimental et du dispositif implanté.

1 – Évaluation hémodynamique.

Avant la mise en place de la stent-valve et après la mise en place du réducteur une mesure des pressions était effectuée au niveau de l'AP et du VD. Cette mesure était renouvelée après la mise en place de la stent-valve. Le gradient de pression transprothétique systolique (pic à pic) était noté.

2 – Évaluation angiographique.

Une angiographie était effectuée après la création de l'IP et après chaque implantation valvulaire. Une angiographie de l'AP était effectuée après la mise en place d'une sonde pigtail. Celle ci était positionnée dans l'AP distale après ponction directe de l'artère. Une IP était systématiquement recherchée et sa sévérité évaluée semi-quantitativement : 0/3 en l'absence de fuite, 1/3 si la régurgitation de produit de contraste ne remplit pas l'infundibulum pulmonaire, 2/3 si elle le remplit avec une opacité moindre que celle dans l'artère pulmonaire et 3/3 dans le cas contraire.

3 – Évaluation échocardiographique.

L'échocardiographie (épicardique) était réalisée après la création de l'IP et après chaque implantation valvulaire. La position du réducteur et la recherche d'une IP (Doppler

couleur et Doppler continu) étaient systématiquement recherchés. La nature intra ou péri-prothétique de la fuite était précisée. Celle-ci était, le cas échéant, évaluée de façon semi-quantitative. Cette évaluation, au Doppler couleur, était similaire à celle proposée à l'angiographie. De plus, les gradients de pression transprothétique (maximum et moyen) étaient mesurés, au Doppler continu. Enfin, le diamètre du stent réducteur était déterminé.

4 – Évaluation anatomique.

En fin d'expérimentation, les animaux étaient euthanasiés par injection de penthotal et de KCl. Le cœur et l'AP (bifurcation incluse) étaient prélevés pour une étude macroscopique. Celle-ci notait la présence ou non de lésions de l'AP, la position du réducteur dans l'AP et celle de la stent-valve dans le réducteur, les anomalies de déploiement du réducteur, l'existence d'une déhiscence péri-stent, la présence de thrombus et enfin l'aspect des feuillets valvulaires.

F – Statistiques.

Les résultats ont été exprimés sous la forme de Moyenne \pm écart type.

III – RÉSULTATS.

A – Élargissement de la voie pulmonaire et création d'une IP.

(Tableau. 1)

Un élargissement asymétrique de la voie pulmonaire a été possible chez toutes les brebis ($n = 8$). Un décès peropératoire est survenu avant la mise en place de tout dispositif. Dans ce cas-là, dès le déclampage latéral de l'AP, est survenue une tachycardie suivie d'une fibrillation ventriculaire réfractaire.

Un autre décès est survenu en post opératoire immédiatement après l'implantation du dispositif réducteur et de la stent-valve.

La longueur de l'artériotomie était de $51,4 \text{ mm} \pm 5$ (intervalle 45 – 60 mm). Elle s'étendait de la bifurcation pulmonaire à l'infundibulum pulmonaire.

Le patch d'élargissement, de forme ovale, mesurait $43,7 \text{ mm} \pm 7,1$ de large et $78,2 \text{ mm} \pm 12,2$ de long (intervalle : (largeur : 30/60 mm) – (longueur : 55/90 mm)).

Le diamètre du tronc de l'AP natif était de $22,8 \text{ mm} \pm 1,9$ (intervalle 18,1 -25 mm) avant l'élargissement et de $33 \text{ mm} \pm 1,9$ après l'élargissement (intervalle 30 -35 mm).

La section d'au moins un feuillet valvulaire a été possible chez 7 animaux (qui ont tous développé une IP sévère – cf. infra). Une sigmoïde a été sectionnée chez quatre d'entre eux et deux chez 3 autres.

B – Implantation du dispositif. (Tableau 2)

L'implantation du dispositif a été effectuée dans les 7 premiers cas. Il a été impossible dans le dernier cas du fait du décès prématuré de l'animal (fibrillation ventriculaire). D'un point de vue angiographique, le réducteur déployé recouvrait la valve native dans 3 cas (brebis N° 1, 5 et 7), était totalement dans le tronc de l'AP dans 2 cas (brebis N° 2 et 6). Il était trop proximal dans 1 cas, infundibulaire essentiellement (brebis N° 3) et trop distal, près de la bifurcation pulmonaire dans 01 autre cas (brebis N°4).

Tableau 1 : Résultats de l'élargissement et résection sigmoïdes.

Brebis	Poids (Kg)	Diamètre AP				
		Diamètre AP avant chirurgie	Taille Patch (mm)	Longueur Incision (mm)	après élargissement (mm)	Résection Sigmoïdes
N° 1	45	25	30/60	45	32	Non
N° 2	50	22	41/87,5	47,5	30	Une
N° 3	40	23	40/60	55	31	Deux
N° 4	40	22	41/70	45	32	Une
N° 5	50	24	45/88	52	35	Deux
N° 6	40	18,5	55/90	60	34	Une
N° 7	45	24	48/90	52	35	Une
N° 8	45	24	50/80	55	35	Deux

Tableau 2 : Résultats de l'insuffisance pulmonaire et implantation stents.

Brebis	Insuffisance Pulmonaire	Grade IP	Implantation du dispositif	Taille Stent	
				Réducteur (mm)	Taille Stent Valve (mm)
N° 1	Non	Non	Oui	40/35	21/20
N° 2	Massive Excentrée	Grade 4	Oui	40/35	21/20
N° 3	Massive	Grade 4	Oui	43/35	21/20
N° 4	Massive	Grade 4	Oui	43/31	21/20
N° 5	Massive	Grade 4	Oui	40/30	21/20
N° 6	Massive	Grade 4	Oui	40/30	21/20
N° 7	Importante	Grade 3	Oui	40/30	21/20
N° 8	Massive	Grade 4	Non	Non	Non

C – Évaluation après implantation.

Aucune évaluation n'a été possible chez la brebis N° 8 du fait de son décès, après le déclampage latéral.

1 – Évaluation Hémodynamique. (Tableau 3)

Au contrôle hémodynamique, après implantation du réducteur et de la stent-valve, le gradient de pression VD-AP pic à pic était de $17,7 \text{ mm Hg} \pm 7,9$ (intervalle 08 - 28 mm Hg).

2 – Évaluation Angiographique.

Après l'élargissement de la voie pulmonaire, une IP était présente chez les brebis N° 2 à 7. La brebis N° 1 n'avait pas d'IP (on n'avait pas réussi à sectionner une sigmoïde) et la N° 8 était décédée avant l'évaluation. Dans tous les cas d'IP, celle-ci était de grade 3. Après la mise en place du réducteur et de la stent-valve, une IP minime était retrouvée dans deux cas. Dans 5 cas, aucune IP n'était retrouvée.

3 – Évaluation Échocardiographique.

Une échocardiographie a été effectuée chez 7 brebis, tout d'abord après l'élargissement de l'AP et puis après la mise en place du réducteur et de la stent-valve. Elle confirmait les constatations angiographiques.

En diastole une fuite péri-prothétique triviale était objectivée dans 2 cas.

En systole, un flux était noté entre les parois de l'AP et la face externe du cylindre interne du réducteur dans 6 cas. Le diamètre externe du réducteur déployé était de $32,7 \text{ mm} \pm 2,9$ (Intervalle $29,9 - 38,8 \text{ mm}$). Le mouvement des feuillets valvulaires de la stent-valve était ample. Le gradient systolique maximum trans-prothétique était de $8,8 \text{ mm Hg} \pm 4,4$ (intervalle $2 - 13 \text{ mm Hg}$).

4 – Évaluation macroscopique.

Toutes les brebis ont été sacrifiées immédiatement en fin de procédure. Le réducteur était placé dans l'AP à cheval sur la valve native dans 4 cas, dans le tronc de l'AP juste au ras de la valve pulmonaire dans 1 cas et près de la bifurcation pulmonaire dans un autre. Enfin, dans 1 cas il était plus proximal, à cheval sur la valve pulmonaire débordant largement dans l'infundibulum pulmonaire.

Le diamètre de l'AP, en regards du réducteur était de $33 \text{ mm} \pm 3$ (Intervalle $29 - 39 \text{ mm}$). L'ancrage du réducteur était jugé ferme. Dans les cinq cas où le réducteur recouvrait la valve native, une petite déhiscence était présente entre le réducteur et le septum interventriculaire (Figure 8).

L'étude anatomique de la première brebis a révélé la présence d'une thrombose partielle du réducteur et de la stent-valve. Dans les cas suivants, une seconde administration d'héparine (300 UI/Kg , IV) a été effectuée avant la mise en place de l'introducteur. Aucun cas de thrombose n'a été observé par la suite.

La stent-valve était toujours correctement positionnée à l'intérieur du réducteur. Son ancrage était jugé ferme. Les feuillets valvulaires ne présentaient aucune lésion traumatique macroscopique et leur mouvement était libre.

Tableau 3 : Données hémodynamiques du groupe I.

Brebis	Fréquence Cardiaque (b/mn)	Pr. Art. Préop (mm Hg)	P. Art. Post- Implantation (mm Hg)	SAo2 %	PAP (mm Hg)	PVD (mm Hg)	Gradient Systolique VD-AP (mm Hg)
° 1	92	88/51/65	80/50/60	100	16/09/11	29/15/19	13
° 2	90	100/60/70	92/58/68	100	19/11/15	27/04/14	8
° 3	85	90/60/70	★	★	★	★	★
° 4	130	120/70/80		100	23/13/17	50/10/28	27
° 5	88	125/100/112	90/40/65	100	18/10/15	46/10/24	28
° 6	78	86/58/67	62/18/33	100	17/09/10	27/04/13	10
° 7	123	110/86/96	101/39/54	100	16/01/08	36/01/16	20
° 8	98	117/90/100	★	98%	★	★	★

★ Non disponible en raison du décès per-procédural.

IV – DISCUSSION.

Dans notre étude, 8 brebis ont eu un élargissement asymétrique de la voie pulmonaire associée à la création d'une IP. Le but était d'obtenir un modèle animal de voie d'éjection droite dilatée le plus proche de la réalité clinique. Les principales formes anatomiques rencontrées chez l'homme ont récemment été décrites par plusieurs auteurs. Schievano et al (149) ont proposé une classification en 5 types. Les types I et II étaient les plus fréquents. Ces 2 types sont caractérisés par un large diamètre, au-delà de 22mm. Le type I a une forme tronconique le type II une forme cylindrique. Ils sont inaccessibles aux techniques endovasculaires actuelles.

Huit animaux du groupe 1 ont été opérés avec mise en place d'un patch d'élargissement sur le tronc de l'artère pulmonaire et création d'une fuite pulmonaire.

La création chirurgicale d'une fuite pulmonaire significative, a été possible chez 7 brebis. Le seul cas où une IP n'a pas été observée, est le 1^{er} animal de la série. Le clampage infundibulaire était insuffisant, si bien qu'aucun feuillet valvulaire n'a pu être réséqué partiellement. Rapidement, grâce à l'expérience de ce cas-là, la technique de clampage a été modifiée. Les brebis suivantes, comme déjà indiqué, ont eu une IP sévère en angiographie et en échocardiographie. Cette IP était responsable d'une dilatation ventriculaire droite aigue. Cette dilatation rapide a pu contribuer au décès per-procédure (avant implantation) d'une brebis. Nous ne connaissons pas la morbidité tardive de notre modèle, puisque l'implantation a été précoce. Si l'on veut développer

un vrai modèle « chronique » d'IP, il est vraisemblable qu'il faudra mieux contrôler la sévérité des lésions valvulaires que l'on crée. Boudjemline et coll ont rapporté l'expérience d'un modèle chronique d'élargissement de la voie pulmonaire avec une forte morbi-mortalité (136).

Parmi les 2 décès procéduraux, l'un est survenu quelques minutes après la mise en place du réducteur. Cet animal avait la voie d'éjection initiale la plus petite de la série (diamètre 18,8 mm). Une dilatation importante a été effectuée (diamètre final de 34 mm). Nous pensons que la sur-distension induite par le réducteur a pu être responsable d'une compression externe du tronc commun, anatomiquement proche de l'anneau pulmonaire. Une telle complication a déjà été décrite après implantation valvulaire pulmonaire percutanée chez l'homme (150).

Le 2^{ème} décès procédural est survenu immédiatement après l'implantation de la stent-valve dans le réducteur. La stent-valve avait été inversée lors de son montage sur le système de largage.

La dilatation infundibulo-pulmonaire que nous avons obtenue était importante. En moyenne, l'anévrysme avait un diamètre de 33mm et s'étendait sur 51mm. L'aspect sacciforme de notre dilatation était donc partiellement « gommé » par l'étendue de la zone élargie. Cet aspect est proche de la réalité clinique, comme cela a été rapporté par toutes les rares séries de modélisations de la voie pulmonaire (149).

Tableau 4 : Étude macroscopique.

Brebis	Positionnement	Complications	Stent expansion	Forme	Diamètre Expansion réducteur (mm)	Fuite Pulmonaire Paravalvulaire
N° 1	Sur la valve native	Thrombose extensive	Ovale, Déploiement retardé		32	Non
N° 2	Dans le tronc de l'AP en regard du patch		Cylindrique		32	Non
N° 3	A cheval sur la valve native	Désinsertion du patch. Décès par inversion de la stent-valve	Cylindrique		30	Non évalué
N° 4	Trop distale au premier largage, repositionnement sur la valve native	Migration du stent réducteur vers la distalité	Ovale, Déploiement bloqué par l'insertion l'AP distale non dilatée		29,4	Minime fuite latérale droite
N° 5	Sur la valve native un peu à cheval, très bon ancrage		Cylindrique		32	Non
N° 6	Dans le tronc de l'AP au ras de l'anneau	Fibrillation IDM après implantation	Ovale		34,8	Fuite minime
N° 7	Sur la valve native	Troubles du Rythme supraventriculaire	Ovale		38,8	Non
N° 8	—	Fibrillation avant implantation			—	—

L'implantation du réducteur par voie transventriculaire droite a été possible dans tous les cas où elle a été tentée (7 cas sur 8). Le positionnement du réducteur était facile sous contrôle palpatoire et radioscopique. Nous avons pu vérifier systématiquement la capacité du système de largage à remobiliser le réducteur avant son largage définitif. Cette fonctionnalité était surtout intéressante lorsque l'on voulait positionner la stent-valve dans la partie cylindrique de la partie interne du réducteur.

La position finale du réducteur était satisfaisante chez 6 brebis implantées. Dans un cas, l'implantation était trop distale. La remobilisation n'a pu être faite en raison d'une erreur de manipulation. Le retrait prématuré de la goupille a rendu, en effet, inopérant le système de remobilisation.

Le déploiement du réducteur a été satisfaisant dans tous les cas. Son diamètre était en moyenne de 32,7mm. Nous avons constaté un retard au déploiement du réducteur chez la première brebis. Pour pallier à cet inconvénient, potentiellement source de migration, nous avons augmenté la force radiale du réducteur (essentiellement par augmentation du diamètre du fil de nitinol). L'expansion a alors été toujours satisfaisante.

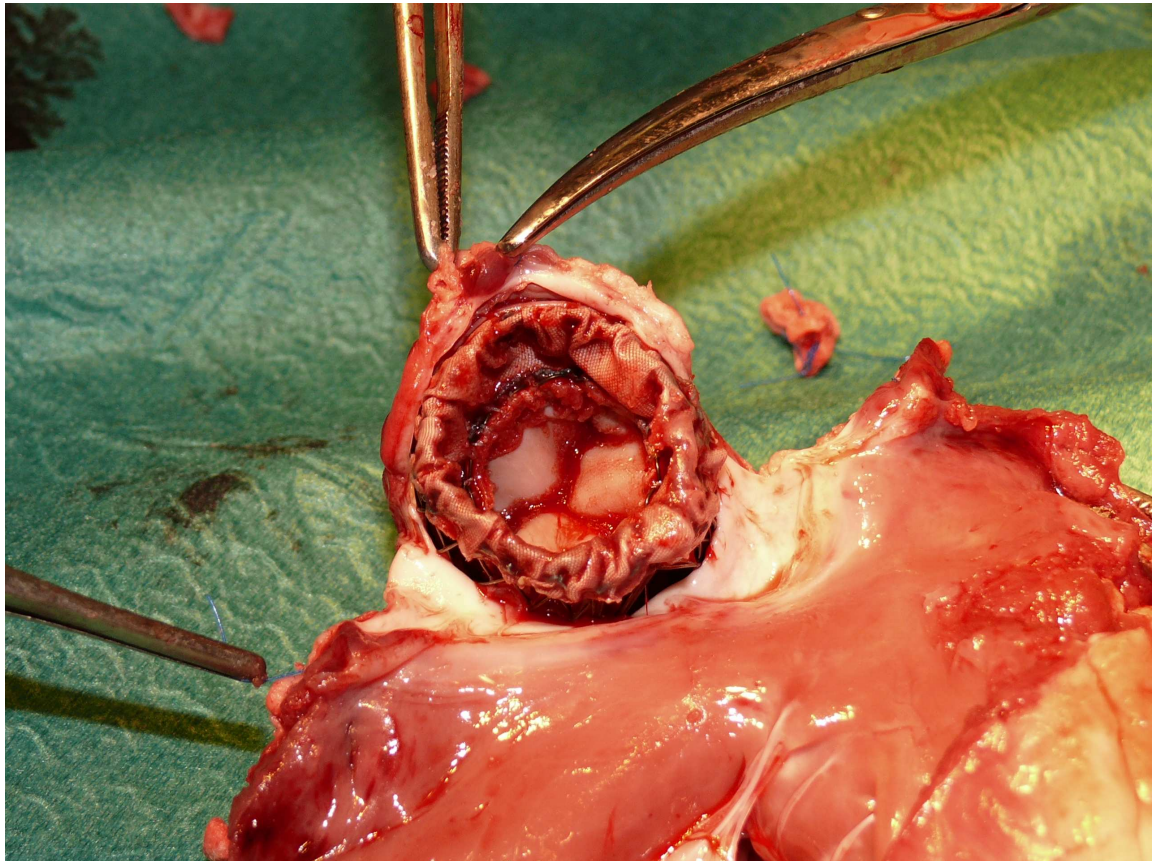


Figure 8 : Ouverture du ventricule droit, montrant la déhiscence postérieure entre le réducteur et la valve pulmonaire.

L'absence de fuites péri-prothétiques sévères (2 cas de fuites minimales observées), malgré l'absence de la jupette peut s'expliquer par le bon positionnement du réducteur et son ancrage satisfaisant. Cet ancrage correct était la conséquence à la fois d'une force radiale suffisante et d'un surdimensionnement approprié du réducteur.

Même s'il était possible de ne pas observer de fuites paraprothétiques avec le réducteur final, nous pensons que la « jupette » anti-fuite para-prothétique a un intérêt certain. En effet, les contrôles échographiques ont souvent montré la présence d'un flux circulatoire entre la paroi de l'AP et le segment interne du réducteur (7 cas sur 7). Ce flux était vraisemblablement secondaire à la présence d'une petite déhiscence postérieure (figure 8). Celle-ci était vraisemblablement due à une angulation physiologique entre l'axe de l'AP et l'axe de la chambre de chasse du VD.

Nous travaillons actuellement sur un modèle de jupette qui ne devrait pas non plus augmenter le diamètre du système de largage.

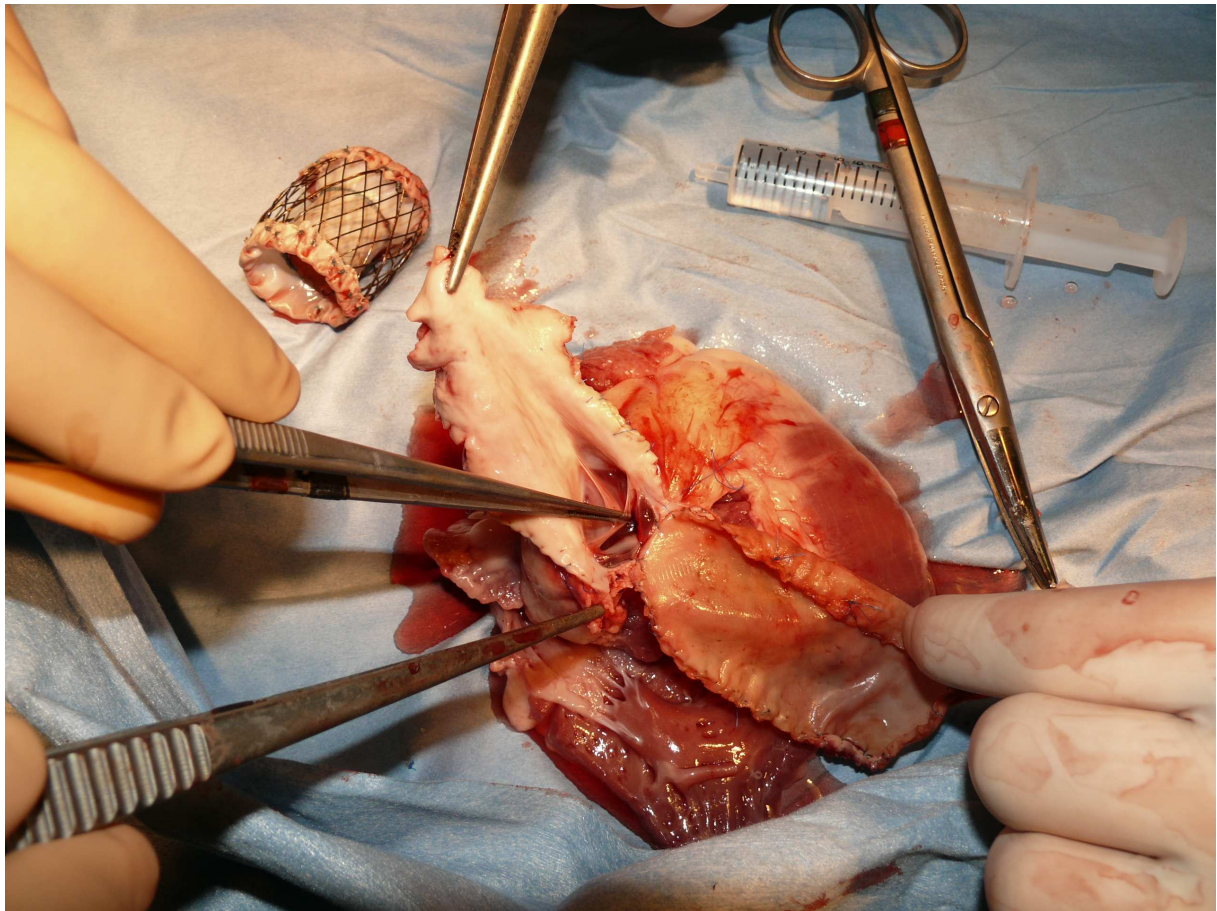


Figure 9 : Après ouverture de l'AP, vue des sigmoïdes pulmonaires sectionnées et prises dans la suture de l'élargissement par patch de péricarde.

DISCUSSION.

I – Étude I :

Depuis les premières implantations réalisées chez l'homme (1,2), la faisabilité des remplacements valvulaires aortiques et pulmonaires percutanés a été prouvée. Des milliers de patients ont pu bénéficier de cette nouvelle technologie à travers le monde. Ceci a été rendu possible grâce au développement de nouveaux cathéters de largage pouvant atteindre le site d'implantation par une voie d'abord périphérique.

Mais le bénéfice escompté à leur usage chez le patient tout venant, reste à démontrer. Ces nouvelles procédures ne s'adressent, à ce jour, qu'à des malades à haut risque pour la chirurgie en ce qui concerne le remplacement valvulaire aortique et principalement aux complications des cardiopathies congénitales opérées dans l'enfance pour le RVP. En l'absence de résultats à moyen et à long terme, la chirurgie reste la méthode de référence du remplacement valvulaire.

Toute bioprothèse implantée est vouée à dégénérer à un moment ou un autre. La principale cause de dégénérescence est la détérioration structurale de la valve. La durabilité des bioprothèses (donc, leurs indications) dépendra essentiellement de l'incidence de cette complication. Dans les quelques années à venir, la question d'une éventuelle extension des indications actuelles, particulièrement dans le cas de

l'implantation valvulaire aortique transcutanée (TAVI), aux patients à faible et moyen risque va être posée.

Le recul actuel des SV est court. Les résultats à moyen terme (ex. résultats à 5 ans) n'ont pas encore été rapportés. Il n'en demeure pas moins que la description de cas de détérioration précoce de SV (Edwards et CoreValve) est un signal d'alarme inquiétant pour le devenir de ces BP (151).

En comparaison avec les SV percutanées, les bioprothèses (BP) chirurgicales ont une longue histoire (>40 ans). Implantées chez le sujet âgé, elles ont un faible de taux de détérioration (152). Cette « excellente » durabilité des prothèses péricardiques chirurgicales est le fruit d'une évolution rendue nécessaire par les complications rencontrées après leur implantation. Les causes des défaillances de prothèses sont multifactorielles. Des problèmes de design ont été identifiés dans certains cas. Le point commissural (prothèse de Ionescu Shiley's) ainsi que l'érosion des feuillets valvulaires sur la collerette de Dacron (prothèse Mitroflow, Sorin) en sont des exemples classiques). La sélection du péricarde (en fonction de son épaisseur et de son élasticité) est importante, car un matériau inadéquat peut « fatiguer » plus rapidement. In vivo, le tissu péricardique tend à calcifier. Les traitements anti-calcifiants ont prouvé leur efficacité sur les valves implantées chirurgicalement.

Quelque soit l'origine de la défaillance, le mécanisme fait intervenir une augmentation du stress exercé sur les feuillets valvulaires. Un stress accru est responsable d'une altération de la structure tissulaire (rupture des fibres de collagène, déchirure valvulaire infime). Celle-ci induit une déformation valvulaire, conduisant elle même à une augmentation du stress. Ce cercle vicieux aboutit à la détérioration valvulaire.

Un stress accru a été également associé à une accélération du processus de calcification valvulaire. Cependant, même si le mécanisme n'est pas bien compris, les calcifications, en rigidifiant le tissu, augmentent son stress.

Les valves percutanées ont certainement profité de l'expérience acquise avec les BP chirurgicales. Il n'en demeure pas moins qu'elles présentent plusieurs spécificités concernant leur design, les matériaux utilisés pour leur fabrication, et leur procédure d'implantation elle même. La prothèse Edwards SAPIEN est constituée d'un stent métallique rigide (Acier). Plusieurs études ont montré par le passé, que le stress valvulaire des prothèses chirurgicales était plus important quand la valve était insérée sur un stent rigide par rapport à un stent souple. C'est pour cela que les BP chirurgicales actuellement utilisées n'ont pas un stent strictement rigide.

Cette cage métallique faisant face aux feuillets valvulaires, pourrait également, entraîner une érosion des feuillets valvulaires venant heurter le stent à l'ouverture de la valve. Il

est possible que certaines IAO centrales, d'apparition différée, résultent de ce type de mécanisme lésionnel.

Une autre différence majeure entre les BP chirurgicales et les SV, est la préservation de la valve native pour l'implantation valvulaire percutanée. En présence d'une sténose aortique, la surface ventriculaire des feuillets des SV n'est jamais lisse. Les calcifications autour du stent permettent son ancrage, mais traversent ses mailles. On peut imaginer qu'elles peuvent entraîner des lésions traumatiques du tissu à l'ouverture des feuillets valvulaires.

La préservation de la valve aortique native peut être également associée à un vice de déploiement de la SV. Comme cela a été démontré par plusieurs travaux (153), une SV est constamment mal déployée après son largage. Le stent peut être insuffisamment expansé et/ou déformé. La déformation la plus fréquemment observée est la forme elliptique. Toute anomalie du déploiement de stent peut être responsable d'une distorsion valvulaire. Celle-ci est responsable d'une augmentation du stress de compression, pouvant conduire à une défaillance prématurée des SV.

Par ailleurs, il faut signaler que certaines prothèses utilisent un péricarde qui n'a jamais été évalué auparavant dans des études cliniques concernant des bioprothèses chirurgicales. Il s'agit du cas de la CoreValve avec le péricarde porcin. Aucune donnée

n'existe dans la littérature concernant le risque de défaillance et de calcification valvulaires.

Lors de la procédure d'implantation, les SV sont fortement comprimées afin de franchir l'introducteur. Dans certains cas, l'expansion de la SV nécessite l'inflation d'un ballon. Une altération du tissu péricardique par un traumatisme des feuillets valvulaires lors de cette procédure peut donc survenir. Dans notre étude, l'existence d'un tel traumatisme a été décrite. Il survient après sertissage (crimping) et déploiement de SV auto-expansibles ou expansibles au ballon.

Cette atteinte valvulaire liée à l'utilisation des SV, a également été rapportée par d'autres auteurs (140). La lésion la plus communément rapportée était la présence de plages de fractures des fibres de collagène du tissu valvulaire. Ce traumatisme tissulaire pourrait être induit par le sertissage et/ou par le déploiement (141). Dans notre étude, le traumatisme se produisait certainement durant le sertissage étant donné la présence des lésions observées dans les 2 groupes de SV. Le fait que les clivages longitudinaux aient été plus fréquents dans les SV expansibles au ballon, suggère que l'inflation du ballon contribuerait aussi au traumatisme. L'écrasement et le cisaillement du péricarde entre le stent d'un côté et le ballon de l'autre pourraient expliquer ces lésions tissulaires.

La préservation de l'intégrité structurale est un déterminant majeur de la durabilité des BP. D'un point de vue mécanique, le sertissage (ainsi que le déploiement avec ou sans ballon) peut être assimilé à un stress (complexe) subi par les feuillets valvulaires. L'existence de lésions tissulaires va dépendre, de l'importance du stress subi par les feuillets d'un côté (importance de la compression), et de la résistance des tissus de l'autre. L'importance du traumatisme va probablement dépendre de la durée de compression ainsi que de la vitesse de déploiement.

D'un point de vue théorique, les altérations structurelles du péricarde peuvent entraîner une accélération du processus de détérioration valvulaire selon plusieurs mécanismes. Tout d'abord, les fractures de fibres de collagène pourraient créer de nouveaux sites de dépôt de calcium. Les calcifications ont été associées à des zones de détérioration du collagène dans certaines études expérimentales (142). Ensuite, la désorganisation du réseau de collagène du péricarde traumatisé pourrait aussi altérer l'élasticité tissulaire, ce qui pourrait être à l'origine d'un accroissement du stress appliqué aux feuillets valvulaires. Une augmentation du stress sur les feuillets a été associée à un processus de calcification valvulaire accélérée (142,143). Enfin, les lésions traumatiques pourraient entraîner une augmentation de la perméabilité aux protéines plasmatiques. Des plages d'insudation plasmatique ont été décrites dans des dégénérescence de bioprothèses Ionescu Shiley's. Ces plages étaient associées à des calcifications (144). Il faut noter que ce type de lésions a récemment été rapporté pour des prothèses Sapien-Edwards explantées (141).

Nos travaux ont montré que les lésions valvulaires avaient une distribution hétérogène. Cette hétérogénéité des lésions au sein d'un feuillet et au sein d'une valve devrait conduire à des altérations différentes du comportement mécanique du péricarde. Un fonctionnement valvulaire optimal et une répartition homogène du stress valvulaire ne peuvent être obtenus en cas de comportement mécanique hétérogène des feuillets. Arcidiacono et al (146), par analyse en éléments finis, ont démontré qu'une faible différence de rigidité des feuillets péricardiques avait un impact sur la dynamique d'ouverture et de fermeture des feuillets valvulaires. Pouvant aussi entraîner un stress accru sur les feuillets valvulaires.

L'existence de lésions valvulaires et la description de cas d'altération précoce de SV, doivent inciter à la prudence. Il ne nous paraît pas raisonnable d'étendre, à ce jour, les indications de TAVI chez les patients à faible risque chirurgical, tant que le devenir à long terme de ces prothèses ne soit pas connu. Dans l'attente, les mécanismes d'altération du péricarde induit par la procédure devraient bénéficier d'une étude approfondie. Pour cela, la mise au point d'une méthode d'évaluation des lésions qui soit quantitative, simple, reproductible paraît nécessaire. Dans notre expérience, la quantification histologique peut être délicate. Cette technologie devrait nous permettre, infine, d'évaluer l'effet bénéfique de certains procédés prophylactiques.

Enfin, il nous faut mentionner que les lésions observées dans les SV serties et déployées, étaient plus prononcées que celles observées dans une étude antérieure avec

des prothèses Sapien-Edwards (141). Ces différences pourraient être liées à l'importance de la compression (21 Fr au lieu de 22 Fr), à la durée de la compression (30 min contre habituellement 15-20 min), à la sélection du péricarde (l'élasticité du tissu n'a pas été utilisée comme critère de sélection) ainsi qu'à l'origine du péricarde (les propriétés physiques sont probablement dépendantes de l'espèce bovine). Malgré toutes ces différences, les lésions traumatiques ont, cependant, également été observées avec les bioprothèses Sapien-Edwards (141).

II – Études II et III :

Les études II et III ont montré qu'il était possible, chez le mouton, de réduire le diamètre interne de la voie d'éjection du ventricule droit par implantation d'un réducteur, soit par voie transventriculaire, soit par voie endovasculaire. Cette réduction du calibre interne de l'artère pulmonaire a été associée à une re-valvulation pulmonaire.

La présence d'une fuite pulmonaire chez les patients ayant été opérés d'une tétralogie de Fallot durant l'enfance est étroitement liée avec une diminution de leur survie à long terme (61-63). La chirurgie de remplacement valvulaire pulmonaire est souvent tardive et peut être délicate chez ces patients, justifiant le développement de techniques moins invasives. L'implantation valvulaire pulmonaire est historiquement la 1^{ère} procédure de « remplacement » valvulaire effectuée par voie endovasculaire. Cette technique n'est pas applicable aux patients dont le diamètre de la voie d'éjection droite supérieur est très large. Cette situation est observée dans près de 80 % des cas.

La majorité des voies pulmonaires opérées se dilatent, surtout quand un patch péricardique a été implanté. Les seules à échapper à la règle sont les homogreffes et les prothèses biologiques stentées. Elles dégénèrent mais ne se dilatent pas. Actuellement, Il existe 2 SV pouvant être implantées en position pulmonaire. La SV pulmonaire

« Melody » (Medtronic Inc) a été la première utilisée dans cette indication. Son diamètre maximal étant de 22 mm, plus de 80 % des patients avec une IP secondaire à une cure de Fallot (essentiellement par élargissement trans-annulaire) ne peuvent pas bénéficier de son implantation par voie endovasculaire. La seconde SV implantée en position pulmonaire et à avoir eu le marquage CE dans cette indication est la SV Edwards SAPIEN. La dernière génération de cette SV a 3 tailles différentes, allant de 23 à 29 mm. Elle a permis d'élargir les indications de cette technique à des patients ayant des voies pulmonaires plus larges. Il n'en reste pas moins qu'un très grand nombre de patients ayant une dysfonction de la voie VD-AP ne peut pas bénéficier d'une IVPP, puisque la majorité d'entre eux ont une voie VD-AP de plus de 30 mm.

Afin de traiter plus de patients par voie interventionnelle, plusieurs approches ont été envisagées. Le développement d'une stent-valve de plus large diamètre a fait l'objet de travaux de recherche. Une valve porcine montée sur un stent auto-expansible (Shelhigh Inc, Union, NJ) a été développée. Son diamètre variait de 11 à 31 mm. Son implantation n'était possible que par voie transventriculaire nécessitant donc une re-sternotomie. Les patients implantés avec les prothèses de plus large calibre (29 et 31 mm) ont cependant dû avoir un remplacement valvulaire chirurgical pour fuite paravalvulaire importante ou embolisation de la prothèse (82). Depuis les premiers travaux publiés, aucune autre étude récente n'a été rapportée avec ce dispositif.

La stratégie de développement de prothèses de grand diamètre a de nombreuses

limites. Tout d'abord, il est inenvisageable pour un industriel de développer une gamme de prothèses valvulaires allant jusqu'à 50 voir 55 mm de diamètre. Le devenir, à court terme, de telles prothèses est actuellement inconnu. Enfin, leur implantation ne pourrait s'envisager que par voie transventriculaire. Aussi une re-sternotomie serait nécessaire et la procédure deviendrait une procédure invasive, peu différente de la chirurgie conventionnelle (en dehors d'une circulation extracorporelle).

Bonhoeffer et son équipe ont récemment publié leur première chez l'homme d'une nouvelle SV en forme de sablier, constituée d'un stent couvert auto-expansible en Nitinol (154). Cette nouvelle SV a été implantée avec succès dans une voie pulmonaire native mesurant 35 mm. D'autres procédés sont en cours d'évaluation afin de faire bénéficier un plus grand nombre de patients de l'IVP.

Implanter une prothèse par voie endovasculaire (veine fémorale) n'est concevable que si le diamètre du système de largage (qui dépend directement du diamètre de la prothèse à implanter) est raisonnable. Pour la voie pulmonaire, chez un adulte, un diamètre ne dépassant pas 27 Fr paraît acceptable.

Avec la prothèse Melody, le diamètre du système de largage est de 22 Fr pour une valve de 22 mm de diamètre maximum. On conçoit bien que la voie veineuse fémorale devient impossible pour des prothèses d'un diamètre supérieur à 30 - 35 mm. Hors,

dans la tétralogie de Fallot opérée, les diamètres de l'AP sont souvent supérieurs à 30 mm.

C'est pour résoudre ce problème que le principe d'une réduction préalable par voie veineuse périphérique du calibre externe de l'AP a été proposé. Cette réduction est effectuée par un réducteur infundibulo-pulmonaire. Deux types de réducteurs existent, tous deux développés par Bonhoeffer et Boudjemline. Le premier modèle est un stent couvert avec une forme en diabololo. Le second est un stent cylindrique dont les 2 extrémités s'éversent lorsqu'il est « sorti » de son système de largage. Bien qu'évalué expérimentalement, chez le mouton avec des résultats satisfaisants, ces deux dispositifs ont des limites, qui constituent un frein à leur utilisation chez l'homme.

Tout d'abord le premier système est trop long (5,5 cm) et sa surface d'ancrage est paradoxalement faible (du fait de la forme en diabololo). Le risque de migration secondaire paraît important. Le second, plus court, devrait convenir à la plupart des patients. Cependant, le déploiement est instable ou « explosif », du fait de l'absence de moyen de retenue lorsque le réducteur est dévêtit, durant le processus de largage. Le risque est donc l'absence d'éversion de l'extrémité proximale ou bien un déploiement non coaxial risquant d'être obstructif.

Pour palier à ces inconvénients d'ancrage réduit et de déploiement instable, un nouveau type de réducteur a été proposé (Cormove, Ivry le Temple, France). Celui-ci comporte deux parties : un stent externe court (donc susceptible de traiter la quasi-totalité des patients) et un segment interne, en tissu, possédant la fonction de réducteur. L'ancrage porte sur toute la surface du stent externe. Le déploiement est contrôlé par un lasso, dont le mécanisme d'action a déjà été décrit (148). Ce système de contrôle a, de plus, l'énorme avantage de permettre un repositionnement du réducteur (et de la stent-valve).

Quelle que soit la voie d'utilisation (transventriculaire ou veineuse périphérique), une fois le système de largage engagé dans l'AP, il a été toujours possible de déployer le réducteur. Les mauvais positionnements obtenus n'étaient pas du fait du système de largage mais de l'insuffisance du matériel radioscopique (mauvaise définition, pas de road-mapping).

La partie cylindrique du segment interne du réducteur que nous avons évalué avait un diamètre de 20 mm. Le gradient transvalvulaire, systolique pic à pic, mesuré en hémodynamique, était faible ($13,45 \pm 7,75$ mm Hg). Ceci n'est pas étonnant si l'on sait qu'un diamètre interne de 19 mm (celui de la stent-valve) correspond à celui d'une bioprothèse Perimount® 21 -23.

Même si l'on peut concevoir que le segment interne du réducteur possède une valve unidirectionnelle, une implantation en 2 temps nous paraît préférable.

En effet, incorporer une valve dans le réducteur conduirait à l'emploi d'un système de largage de grand diamètre, peu propice à une voie veineuse périphérique. Nous n'avons eu aucune erreur d'implantation de la stent-valve dans le réducteur du fait notamment de la présence de marqueurs radio-opaques, mais surtout de la possibilité de repositionnement offerte par le système de largage.

Le réducteur utilisé dans cette étude pourrait être inséré par voie veineuse périphérique (veine fémorale) pour des calibres de l'AP allant jusqu'à 45 – 50 mm. Au-delà, la voie transventriculaire est souhaitable. Cependant, si une sternotomie redux est effectuée, il nous paraît plus raisonnable d'effectuer l'intervention chirurgicale classique qui corrige à la fois l'IP et la dilatation de la voie d'éjection pulmonaire.

La principale limite du réducteur est le risque de fuite péri-prothétique. Pour réduire ce risque, trois conditions sont nécessaires. Tout d'abord, le choix de la taille du réducteur : comme pour la pathologie artérielle anévrysmale, nous pensons qu'un surdimensionnement de 10-15 % par rapport au calibre de l'AP assurera un meilleur ancrage. Le positionnement du réducteur est important. Trop proximal, c'est-à-dire avec une protrusion dans le VD, le risque de fuite paraît important. En effet, dans ce

cas-là, l'espace situé entre la paroi de l'AP et le segment interne du réducteur est en continuité directe avec le VD. Enfin, une « jupette » aux deux extrémités, sera sûrement un élément important. Elle devrait « combler » la déhiscence postérieure et proximale que nous avons observée. Cette jupette initialement présentée a été retirée car elle gênait l'expansion complète du réducteur. Un nouveau modèle de jupette dépourvu de cet inconvénient est en cours d'élaboration.

CONCLUSION.

Dans notre travail, nous avons démontré l'existence d'un traumatisme du tissu valvulaire après sertissage (crimping) et déploiement des SV auto-expansibles ou expansibles au ballon. Un autre fait important de cette étude, était que certaines des lésions traumatiques observées (clivages longitudinaux du péricarde) étaient plus fréquentes avec les SV expansibles par ballon. L'existence d'un tel traumatisme est probablement une limite potentielle, pouvant altérer la fonction, ainsi que la durabilité des SV percutanées. Etant donné l'impact potentiel de ces lésions sur la durabilité des SV à long-terme, des efforts doivent être déployés dans le but de comprendre les mécanismes sous-jacents à ce processus. Une meilleure compréhension de ce phénomène devrait aboutir à une stratégie préventive efficace.

L'existence de cas rapportés de détérioration précoce de SV et les lésions valvulaires décrites par certaines équipes devraient nous inciter à la prudence en matière d'indication du TAVI. La durabilité des SV devrait idéalement être similaire à celle des bioprothèses implantées chirurgicalement. Tant que les résultats à long terme des SV ne sont pas connus, il faudrait éviter de céder à la tentation de les implanter à des patients à faible risque chirurgical. Si le TAVI est incontestablement un progrès dans la prise en charge des patients avec un rétrécissement aortique calcifié serré symptomatique, la chirurgie doit rester le traitement de référence pour la plupart des patients.

Dans les études II et III, nous avons reproduit un modèle ovin d'insuffisance pulmonaire (IP), avec voie pulmonaire élargie. Nous avons montré qu'il était possible, de réduire le diamètre interne de la voie d'éjection du ventricule droit par implantation d'un réducteur, soit par voie transventriculaire, soit par voie endovasculaire. Cette réduction du calibre interne de l'artère pulmonaire a été associée à une re-valvulation pulmonaire.

Le modèle animal utilisé différait de celui observé en clinique humaine (IP après cure chirurgicale d'une tétralogie de Fallot). En effet, l'IP induite était massive et la dilatation ventriculaire droite moins marquée. Le taux de succès primaire d'implantation du réducteur était élevé (85 %), notamment grâce à la capacité de repositionnement offerte par le système de largage. La principale limite était la présence d'une fuite péri-prothétique. Elles étaient minimales dans tous les cas. La compréhension de ses mécanismes devrait conduire à l'élaboration de nouvelles solutions, avant d'envisager une implantation chez l'homme.

Après 2 mois d'évolution, le réducteur était bien endothélialisé sur ses faces latérale et antérieure. Il persistait une petite déhiscence postérieure avec un flux circulatoire résiduel minime. L'adjonction d'une jupette anti-fuite autour du réducteur, devrait résoudre ce problème, sans augmenter son diamètre. Notre réducteur infundibulo-

pulmonaire et sa stent-valve, devraient permettre le traitement de l'insuffisance pulmonaire sur voie pulmonaire dilatée, en pratique clinique, par voie fémorale.

Même si l'utilisation du réducteur nous est apparue satisfaisante, néanmoins, un suivi prolongé est nécessaire afin d'envisager une implantation chez l'homme. Il est en effet important de caractériser le risque de fractures de stent, complications fréquemment rapportées avec les SV pulmonaires (avant l'utilisation du pré-stenting).

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Mercks J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000;356:1403 - 1405.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon M B. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
3. Davies H. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet* 1965;250.
4. Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, et al. Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years. *Circulation* 2000;102(19 Suppl. 3):III70–4.
5. Unic D, Leacche M, Paul S, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Early and late results of isolated and combined heart valve surgery in patients > or =80 years of age. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1500–3.
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme– a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24(5):442–63.
7. Flecher E M, Joudinaud T M, Duran C M G. Remplacement percutané des valves sigmoïdiennes. Revue de la littérature. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 55 (2006) 144-148.

8. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement ? *Lancet* 1986;1(8472):63–7.
9. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc DT. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954;35(5):673–83.
10. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960(40):744–62.
11. Davies H. Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet* 1965:250.
12. Mouloupoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, Stefadourous M. Catheter-mounted aortic valves. *Ann Thorac Surg* 1971;11(5):423–30.
13. Phillips SJ, Ciborski M, Freed PS, Cascade PN, Jaron D. A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. *Ann Thorac Surg* 1976;21(2):134–7.
14. Matsubara T, Yamazoe M, Tamura Y, et al. Balloon catheter with check valves for experimental relief of acute aortic regurgitation. *Am Heart J* 1992;124(4):1002–8.
15. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13(5):704–8.
16. Cribier A. Oral Communication. Second Annual Symposium on New Interventions in Transcatheter Valve Techniques 2005;Chicago, 28–29 April 2005.
17. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):698–703.

18. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64(3):322–6.
19. Feder B. A promising recovery after a new aortic valve procedure. *New York Times* 2005;March 15.
20. Grube E, Laborde J, Zickmann B. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prothesis for interventionnal treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:465–9.
21. Ruyz C. Second Annual Symposium on New Interventions in Transcatheter Valve Techniques. Oral Communication 2005;Chicago, 28–29 April 2005.
22. Eltchaninoff H, Nusimovici-Avadis D, Babaliaros V, et al. Five month study of percutaneous heart valves in the systemic circulation of sheep using a novel model of aortic insufficiency. *Eurointerv* 2006;1:438–44.
23. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1214–23.
24. Eltchaninoff H, Zajarias A, Tron C, Litzler PY, Baala B, Godin M, Bessou JP, Cribier A. Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications. *Archives of Cardiovascular Diseases* 101 (2008) 126–132.
25. Webb J G, Altwegg L, Masson JB, Al Bugami S, Al Ali A, Boone R A. A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1855–8.
26. Webb GW, Chandavimol M, Thompson CR et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113: 842–50.

27. Dewhurst A, Rawlings T. Percutaneous valve replacement and repair in the adult: Techniques and anaesthetic considerations. *Current Anaesthesia & Critical Care* 20 (2009) 155–159.
28. Godin M, Tron C , Eltchaninoff H , Baala B , Cribier A. Traitement percutané du rétrécissement aortique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 57 (2008) 321–326
29. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B et al. Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.
30. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, et al. Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;13: 1194-6.
31. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans. Initial clinical experience. *Circulation* 2006;114:591-6.
32. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Trans-apical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007;116(11 Suppl.):I240–5.
33. Walther T, Falk V, Borger MA, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Schuler G, et al. Minimally invasive trans-apical beating heart aortic valve implantation—proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(1):9–15.
34. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.
35. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

36. Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V et al. One year follow-up of the multi-centre European P ARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32(2):148-57.
37. Kodali SK, O'Neill WW, Moses JW, Williams M, Smith CR, Tuzcu M et al. Early and late (one year) outcomes following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis (from the United States REVIVAL trial). *Am J Cardiol* 2011;107(7):1058-64.
38. Walther T, Kasimir MT, Doss M, Schuler G, Simon P, Schachinger V et al. One-year interim follow-up results of the TRAVERCE trial: the initial feasibility study for trans-apical aortic-valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(4):532-7.
39. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
40. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50: 69-76.
41. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):46–54, discussion 54–55.
42. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, *et al.* 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1650-7.

43. Walther T, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, et al. Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2006;29:703-8.
44. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116(7):755–63.
45. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9–13.
46. Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC, et al. Primary isolated aortic valve replacement. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97 (5):675–94.
47. Quere JP, Levy F, Tribouilloy C. [Aortic stenosis with left ventricular dysfunction]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95(10):938–44.
48. Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Cohn LH, Byrne JG. Aortic valve replacement in patients with severely reduced left ventricular function. *Cardiology* 2004;101(1–3):7–14.
49. Lund O, Pilegaard HK, Magnussen K, Knudsen MA, Nielsen TT, Albrechtsen OK. Long-term prosthesis-related and sudden cardiac-related complications after valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1990;50(3):396–406.
50. Banbury M. Acquired aortic valve disease. *Surgery of the chest* 2005;2: 1285–97.
51. Vassiliades Jr. TA, Block PC, Cohn LH, et al. The clinical development of percutaneous heart valve technology: a position statement of the Society of Thoracic Surgeons (STS), the American Association for Thoracic Surgery (AATS), and the

- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Ann Thorac Surg* 2005;79(5):1812–8.
52. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(4):768–76.
 53. Kuklinski D, Attmann T, Weigang E, Martin J, Osypka P, Beyersdorf F. Future horizons in surgical aortic valve replacement: lessons learned during the early stages of developing a transluminal implantation technique. *ASAIO J* 2004;50(4):364–8.
 54. Cribier AEH, Bareinstein N, Daniel P, Laborde F, Leon M. Trans-catheter Implantation of Balloon-Expandable Prosthetic Heart Valves: Early Results in an animal model. *Circulation* 2001;104(17) (II-552).
 55. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 2002;105(6):775–8.
 56. Lutter G, Ardehali R, Cremer J, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 2004;78(6): 2199–206.
 57. Webb JG, Munt B, Makkar RR, Naqvi TZ, Dang N. Percutaneous stent-mounted valve for treatment of aortic or pulmonary valve disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(1):89–93.
 58. Quaden R, Attmann T, Boening A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous aortic valve replacement: resection before implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(5):836–40.
 59. Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, et al. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart* 2004;90(11): 1326–31.

60. Bailey S. Second Annual Symposium on New Interventions in Transcatheter Valve techniques. Chicago April 28–29 2005; Oral communication.
61. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation : not a benign lesion. *Eur Heart J* 2005; 26:433-439.
62. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J* 1992; 67:470-473.
63. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interactions in tetralogy of Fallot: QRS prolongation relates for right ventricular size and predicts malignant arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92:231-237.
64. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, Siu SC, Warsi MA, Webb GD, Williams WG, Liu P, McLaughlin PR. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86:1352-1357.
65. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, Williams WG. Reoperation in adults with repair of tetralogy of Fallot: indication and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:245-251.
66. Eyskens B, Reybrouck T, Bogaert J, Dymarkowsky S, Daenen W, Dumoulin M, Gewillig M. Homograft insertion for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot improves cardiorespiratory exercise performance. *Am J Cardiol* 2000; 85:221-225.
67. Warner KG, Anderson JE, Fulton DR, Payne DD, Geggel RL, Marx GR. Restoration of the pulmonary valve reduces right ventricular volume overload after previous repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1993; 88: II189-197.

68. Vliegen HW, Van Straten A, De Roos A, Roest AA, Schoof PH, Winderman AH, Ottenkamp J, Van der Wall EE, Hazenkamp MG. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2002; 106:1703-1707.
69. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 2489-2494.
70. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: Are we operating too late? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1670-1675.
71. Yemets IM, Williams WG, Webb GD, Harrison DA, McLaughlin PR, Trusler GA, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Pulmonary valve replacement late after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:526-530.
72. Caldarone CA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Coles JG, Webb G, Freedom RM, Williams WG. Independent factors associated with longevity of prosthetic pulmonary valves and valved conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1022-1030.
73. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000; 102(7):813–6.
74. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, Merckx J, Kachaner J, Sidi D. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1664-1669.
75. Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody valve transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular

outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1722-9.

76. McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, Vincent JA. Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicentre US melody valve trial. *Circulation*. 2010 Aug 3;122(5):507-16.
77. Vezmar M, Chaturvedi R, Lee KJ, Almeida C, Manlhiot C, McCrindle BW, Horlick EM, Benson LN. Percutaneous pulmonary valve implantation in the young 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Apr;3(4):439-48.
78. Khambakone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, Cooper J, Muthurangu V, Hegde SR, Razavi RS, Pellerin D, Deanfield J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1189-97.
79. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Percutaneous valve replacement: a fad or an advance. *Nature Clin Pract*; 2004; 1:62-63.
80. Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, Von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size : off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:212-216.
81. Boudjemline Y, Schievano S, Bonnet C, Coats L, Agnoletti G, Khamdakone S, Bonnet D, Deanfield J, Sidi D, Bonheffer P. Off-pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: A hybrid approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 831-7.
82. Berdat PA, Carrel T. Off-Pump pulmonary valve replacement with the new sheilhigh injectable stented pulmonic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1192-3.

83. Breymann T, Thies WR, Boethig D, Goerg R, Blanz U, Koerfer R. Bovine valved venous xenografts for RVOT reconstruction: results after 71 implantations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:703–10.
84. Boudjemline Y, Khambadkone S, Bonnet D, Derrick C, Sidi D, Bonhoeffer P. Contribution de la société française de recherche en pédiatrie (SFRP): « Remplacement valvulaire pulmonaire par voie non chirurgicale : de la recherche expérimentale à la recherche clinique ». *Archives de pédiatrie* 11 (2004) 1239–1244.
85. Schievano S, Capelli C, Taylor AM, Bonhoeffer P. Application of computational simulations for percutaneous pulmonary valve implantation (Percutaneous pulmonary valve computer analysis). *Progress in Pediatric Cardiology* 30 (2010) 15–21.
86. Naqvi TZ. State-of-of-the-art paper. Echocardiography in Percutaneous Valve Therapy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:1226 –37.
87. Chessa M, Butera G, Carminati M. Intracardiac echocardiography during percutaneous pulmonary valve replacement. *Eur Heart J* 2008;29:2908.
88. Godart F, Bouzguenda I, Juthier F, Wautot F, Prat A, Rey C, Corseaux D, Ung A, Jude B, Vincentelli A. Experimental off-pump transventricular pulmonary valve replacement using a self-expandable valved stent: A new approach for pulmonary incompetence after repaired tetralogy of Fallot? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1141-1145.
89. Garay F, Webb J, Hijazi ZM. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:659 – 662.
90. Khambadkone S. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Annals of pediatric cardiology* 2012 vol 5 issue 1.

91. Momenah TS, El Oakley R, Al Najashi K, Khoshhal S, Al Qethamy H, Bonhoeffer P. Extended Application of Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1859–63.
92. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. The percutaneous implantable heart valve. *Progress in Pediatric Cardiology* 14 (2001) 89-93.
93. Geva T. Repaired Tetralogy of Fallot : The roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011, 13:9
94. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD et al. The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot. Evaluation using radionuclide ventriculography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:691-696.
95. Dietl CA, Cazzaniga ME, Dubner SJ, Perez-Balino NA, Torres AR, Favaloro RG. Life-threatening arrhythmias and RV dysfunction after surgical repair of tetralogy of Fallot. Comparison between transventricular and transatrial approaches. *Circulation* 1994;90:I7-I12.
96. Schamberger MS, Hurwitz RA. Course of right and left ventricular function in patients with pulmonary insufficiency after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2000;21:244-248.
97. Bove EL, Kavey RE, Byrum CJ, Sondheimer HM, Blackman MS, Thomas FD. Improved right ventricular function following late pulmonary valve replacement for residual pulmonary insufficiency or stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:50-55.
98. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ et al. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:344-351.

99. Conte S, Jashari R, Eyskens B, Gewillig M, Dumoulin M, Daenen W. Homograft valve insertion for pulmonary regurgitation late after valveless repair of right ventricular outflow tract obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:143-149.
100. Finck SJ, Puga FJ, Danielson GK. Pulmonary valve insertion during reoperation for tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1988;45:610-613.
101. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation* 2009, 119:445-51.
102. Nordmeyer J, Lurz P, Tsang VT, Coats L, Walker F, Taylor AM, Khambadkone S, de Leval MR, Bonhoeffer P: Effective transcatheter valve implantation after pulmonary homograft failure: a new perspective on the Ross operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 138:84-8.
103. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, Bouma BJ, Zwinderman AH, Hazekamp MG, de Roos A, Mulder BJ: Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007, 116:545-51.
104. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ: Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006, 113:517-24.
105. Misbach GA, Turley K, Ebert PA. Pulmonary valve replacement for regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1983;36:684-691.
106. Cheung EW, Wong WH, Cheung YF: Meta-analysis of pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2010, 106:552-7.

107. Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, Dodge-Khatami A, Pretre R, Berger F, Bauersfeld U: Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2005, 26:2721-7.
108. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Mist B, Walker F, van Doorn C, Bonhoeffer P, Taylor AM: Biventricular response after pulmonary valve replacement for right ventricular outflow tract dysfunction: is age a predictor of outcome?. *Circulation* 2008, 118:S182-90.
109. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J: Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1675-80.
110. Khambadkone S, Nordmeyer J, Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of the pulmonary and aortic valves: indications and limitations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:57–61.
111. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease : A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2011 ; 123:2607-52.
112. Bonhoeffer P. Oral Communication. Second Annual Symposium on New Interventions in Transcatheter Valve Techniques 2005;Chicago, 28–29 April 2005.
113. Eiken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehn T at al. Percutaneous pulmonary valve implantation : Two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J* 2011 ;32 :1260-5.
114. Lurz P , Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y , Schievano S, Muthurangu V , Lee TY , Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V,

- Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117: 1964–1972.
115. Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, Rhodes J, Mullen M, Makkar R, et al. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position : Early phase I results from an international Multicenter Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011 ;58 :2248-56.
 116. Fleming GA, Hill KD, Green AS, Rhodes JF. Percutaneous pulmonary valve replacement. *Progress in Pediatric Cardiology* 33 (2012) 143–150.
 117. Cubeddu RJ, Hijazi ZM. Bailout periventricular pulmonary valve implantation following failed percutaneous attempt using the Edwards Sapien transcatheter heart valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77(2):276–80.
 118. Nordmeyer J, Khambadkone S, Coats L, et al. Risk stratification, systematic classification, and anticipatory management strategies for stent fracture after percutaneous pulmonary valve implantation. *Circulation* 2007;115:1392–7.
 119. McElhinney DB, Cheatham JP, Jones TK, et al. Stent Fracture, Valve Failure, and Right Ventricular Outflow Tract Reintervention After Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: Patient-Related and Procedural Risk Factors in the US Melody Valve Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(6):602–14.
 120. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, Cecchin F, Rhodes J, Geva J, del Nido P. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation* 2010, 122:S201-8.

121. Henkens IR, van Straten A, SchaliJ MJ, Hazekamp MG, de Roos A, van der Wall EE, Vliegen HW: Predicting outcome of pulmonary valve replacement in adult tetralogy of Fallot patients. *Ann Thorac Surg* 2007, 83:907-11.
122. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ: Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:1068-74.
123. Gengsakul A, Harris L, Bradley TJ, Webb GD, Williams WG, Siu SC, Merchant N, McCrindle BW: The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 32:462-8.
124. Dave HH, Buechel ER, Dodge-Khatami A, Kadner A, Rousson V, Bauersfeld U, Pretre R: Early insertion of a pulmonary valve for chronic regurgitation helps restoration of ventricular dimensions. *Ann Thorac Surg* 2005, 80:1615-20, discussion 1620-1.
125. Doughan AR, McConnell ME, Lyle TA, Book WM: Effects of pulmonary valve replacement on QRS duration and right ventricular cavity size late after repair of right ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2005, 95:1511-4.
126. Shaher RM, Foster E, Farina M, Spooner E, Sheikh F, Alley R. Right heart reconstruction following repair of tetralogy of fallot. *Ann Thorac Surg* 1983;35:421 426.
127. Yemets IM, Williams WG, Webb GD et al. Pulmonary valve replacement late after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 1997;64:526 530.
128. Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Sidi D, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular out flow tract. An experimental study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1082-1087.

129. Corno AF, Qanadli SD, Sekarski N, Artemisia S, Hurni M, Tozzi P, Von Segesser LK. Bovine valved xenograft in pulmonary position: medium-term follow-up with excellent hemodynamics and freedom from calcification. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1382-1388.
130. Boethig D, Thies W-R, Hecker H, Breymann T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Contegras. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 58-66.
131. Herijgers P, Ozaki S, Verbeken E, Van Lommel A, Meuris B, Lesaffre E, Daenen W, Flameng W. Valved jugular vein segments for right ventricular outflow tract reconstruction in young sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 124 :798-805.
132. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593 599.
133. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230–68.
134. Zegdi R, Blanchard D, Achouh P, Lafont A, Berrebi A, Cholley B, Fabiani JN. Deployed Edwards Sapien prosthesis is always deformed. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Sep ;140(3) :e54-6.
135. Allam B, Zegdi R, Blanchard D, Cholley B, Fabiani JN, Lafont A. Transfemorally or transapically deployed Sapien Edwards bioprosthesis is always deformed. *J Interv Cardiol*. 2012 Feb ;25(1) :53-61.
136. Mollet A, Basquin A, Stos B, Boudjemline Y. Off-pump Replacement on the Pulmonary Valve in large Right Ventricular Outflow Tracts: A Transcatheter Approach Using an Intravascular Infundibulum Reducer. *Pediatric Research* 2007; 62: 428-433.

137. Zioupos P and Barbenel JC. Mechanics of native bovine pericardium. A structure based model for the anisotropic mechanical behaviour of the tissue. *Biomaterials* 1994, Vol 15 No. 5.
138. Trowbridge EA, Roberts KM, Crofts CE, Lawford PV. Pericardial heterografts. Towards quality control of the mechanical properties of the glutaraldehyde-fixed leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 21-28.
139. Radjeman A, Liew SC, Lim KO. Anisotropic elasticity of bovine pericardial tissues. *Jpn J Physiol* 1985; 35: 831-40.
140. De Buhr W, Pfeifer S, Slotta-Huspenina J, Wintermantel E, Lutter G, Goetz WA. Impairment of pericardial leaflet structure from balloon-expanded valved stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; in press.
141. Zegdi R, Bruneval P, Blanchard D, Fabiani JN. Evidence of leaflet injury during percutaneous aortic valve deployment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40:257-9.
142. Liao KK, Li X, John R, Amatya DM, Joyce LD, Park SJ, Bianco R, Bolman RM. Mechanical stress: An independent determinant of early bioprosthetic calcification in humans. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:491-5.
143. Bernacca GM, Fisher AC, Wilkinson R, Mackay TG, Wheatley DJ. Calcification and stress distribution in bovine pericardial heart valves. *J Biomed Mater Res*. 1992 Jul; 26:959-66.
144. Hilbert SL, Ferrans VJ, McAllister HA, Cooley DA. Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthesis. Histologic and ultrastructural studies. *Am J Pathol* 1992; 140:1195-204
145. Munnelly AE, Cochrane L, Leong J, Vyavahare R. Porcine vena cava as an alternative to bovine pericardium in bioprosthetic percutaneous heart valves. *Biomaterials* 33 (2012) 1-8.

146. Arcidiacono G, Corvi A, Severi T. Functional analysis of bioprosthetic heart valves. *J Biomech* 2005; 38: 1483-1490.
147. Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. *Journal Officiel des Communautés Européennes*. L222/9 à L222/37. August 24, 1999.
148. Zegdi R, Khabbaz Z, Borenstein N, Fabiani JN. A repositionable valved stent for endovascular treatment of deteriorated bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1365-8.
149. Schievano S, Coats L, Migliavacca F, Norman W, Frigiola A, Deanfield J, Bonhoeffer P and Taylor A. M. Variations in Right ventricular Outflow Tract Morphology Following Repair of Congenital Heart Disease: Implications for Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2007; 9, 687-695.
150. Kostolny M, Tsang V, Nordmeyer J, Van Doorn C, Frigiola A, Khambadkone S, de Leval M. R. and Bonhoeffer P. Rescue surgery following percutaneous pulmonary valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:607-612.
151. Ong SH, Mueller R, Iversen S. Early calcific degeneration of a CoreValve transcatheter aortic bioprosthesis. *Eur Heart J* (2012) 33 (5): 586.
152. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, Aranki SF, Couper GS, Cohn LH. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis : up to 17-year follow-up in 1000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:91410-16.
153. Schultz CJ, Weustink A, Piazza N, Otten A, Mollet N, Krestin G, Van Geuns JV, De Feyter P, Serruys PWJ, De Jaegere P. Geometry and degree of apposition of the CoreValve revalving system with multislice computed tomography after implantation in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:911-8.

154. Schievano S, Taylor AM, Capelli C, Coats L, Walker F, Lurz P, Nordmeyer J, Wright S, Khambadkone S, Tsang V, Caminati M, Bonhoeffer P. First-in-man implantation of a novel percutaneous valve: a new approach to medical device development. *Eurointervention*. 2010 Jan ;5(6) :745-50.